

Анализ эффекта гипоксии у млекопитающих на уровне генной экспрессии и его ассоциации с продолжительностью жизни

Научный руководитель – Тышковский Александр Эдуардович

Давитадзе Мария Сулхановна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: maria.davitadze@mail.ru

На сегодняшний день известно множество способов замедлить старение: с помощью фармакологических препаратов, ограничения калорий, генетических изменений [1]. Однако исследования некоторых воздействий, потенциально способных продлевать жизнь, дают довольно противоречивые результаты. Одним из них является гипоксия. Так, Mehta et al. показали увеличение продолжительности жизни у круглых червей *C. elegans* с мутацией в гене *vhl-1*, отрицательном регуляторе ответа на гипоксию, при развитии в условиях недостатка кислорода [2]. В то же время, другая группа исследователей показала, что делеция гена *hif-1*, активирующего ответ на гипоксию, также продлевала жизнь *C. elegans* [3]. Другие исследования показывают, что гипоксия способна замедлять некоторые механизмы старения посредством активации регулятора острого стресса NRF2. При этом влияние гипоксии на старение и продолжительность жизни у млекопитающих до сих пор остается неизученным.

В нашей работе мы решили выяснить, есть ли взаимосвязь между эффектами гипоксии и долголетием у млекопитающих. Для этого мы агрегировали данные генной экспрессии тканей млекопитающих в ответ на гипоксию и провели мета-анализ дифференциальной экспрессии генов, отличающих образцы, подверженные гипоксии, от контролей. Мы сравнили найденные биомаркеры гипоксии с сигнатурами старения и интервенций, продлевающих жизнь [1]. Также мы предсказали биологический возраст контрольных образцов и образцов, подверженных гипоксии, с помощью транскриптомных часов, обученных на различных тканях взрослых мышей разного возраста.

Мы показали, что у мышей, подверженных хронической гипоксии в условиях 11.8% кислорода, изменение экспрессии положительно коррелирует с интервенциями, продлевающими жизнь. Также предсказанный возраст таких мышей был значительно меньше возраста мышей из контрольной группы. При более жестком уровне гипоксии (6% кислорода) изменение генной экспрессии имело положительную корреляцию с сигнатурами старения, а предсказанный биологический возраст повышался. Кроме того, функциональный анализ генов, вовлеченных в наблюдаемые эффекты, позволил нам охарактеризовать конкретные клеточные процессы, ответственные за эффект гипоксии. Таким образом, наша работа показывает, что эффект гипоксии, по-видимому, зависит от степени воздействия и при разных условиях может оказывать как полезный, так и патологический эффект на здоровье организма.

Источники и литература

- 1) Tyshkovskiy, Alexander et al. "Identification and Application of Gene Expression Signatures Associated with Lifespan Extension." *Cell metabolism* vol. 30,3 (2019): 573-593.e8. doi:10.1016/j.cmet.2019.06.018

- 2) Mehta, Ranjana et al. "Proteasomal regulation of the hypoxic response modulates aging in *C. elegans*." *Science* (New York, N.Y.) vol. 324,5931 (2009): 1196-8. doi:10.1126/science.1173507
- 3) Chen, Di et al. "HIF-1 modulates dietary restriction-mediated lifespan extension via IRE-1 in *Caenorhabditis elegans*." *PLoS genetics* vol. 5,5 (2009): e1000486. doi:10.1371/journal.pgen.1000486