

Д. А. Гриценко¹, О. А. Орлова², Н. С. Линькова^{2, 3}, В. Х. Хавинсон^{2, 4}

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР P53 И СТАРЕНИЕ КОЖИ

¹ Институт биологии и биотехнологии растений, Казахстан, 050040, Алматы, ул. Тимирязева, 45;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: khavinson@gerontology.ru; ³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; ⁴ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Обзор посвящен актуальной проблеме геронто-косметологии — одному из молекулярных аспектов старения кожи. При старении процессы клеточного обновления замедляются, и соотношение пролиферация—апоптоз смещается в сторону клеточной гибели. Одним из важнейших проапоптотных белков является транскрипционный фактор p53. Под действием ультрафиолетового излучения экспрессия белка p53 в кератиноцитах кожи возрастает, при этом в 70% кератиноцитов выявлены мутантные формы p53. С одной стороны, подавление экспрессии p53 снижает апоптоз в клетках кожи, что замедляет процесс их старения, с другой стороны, это способствует развитию новообразований в коже. Таким образом, поддержание физиологического баланса экспрессии p53 в клетках кожи важно для фундаментальной и практической геронтокосметологии. Кроме того, белок p53 можно использовать как маркер функционального состояния клеток кожи при применении геропротекторных косметологических средств и методов аппаратной косметологии.

Ключевые слова: белок p53, кожа, старение

Старение кожи является комплексным процессом, включающим влияние эндогенных и экзогенных факторов. К эндогенным факторам относят накопление клеточных мутаций, укорочение теломера, изменение метаболизма клеток кожи, возрастные гормональные нарушения и т. д.; к экзогенным — ультрафиолетовое (УФ) излучение, ионизирующее излучение, поллютанты, микроорганизмы. Так как старение кожи опосредуется эндогенными и экзогенными факторами, от их качества и количества будет зависеть, какой процесс старения доминирует. Старение включает два основных процесса — физиологический и патологический [5]. Физиологическое (хронологическое) старение кожи осуществляется под действием эндогенных факторов и клинически характеризуется сухостью, дряблостью кожи, появлением мелких морщин, доброкачественных новообразований. Патологическое старение кожи, например фото-

старение, вызывается экзогенными факторами. Экзогенное старение кожи характеризуется глубокими морщинами, шероховатостью, желтизной, повышенной чувствительностью, пигментацией, сниженной способностью к заживлению ран и предрасположенностью к возникновению доброкачественных и злокачественных новообразований.

При изучении кожи, не подвергающейся воздействию солнца, было выявлено, что с возрастом наблюдается атрофия эпидермиса, который может утончаться на 10–50% в 30–80 лет. Атрофии подвергается, в основном, шиповатый слой [64]. Количество меланоцитов снижается на 8–20% каждую декаду после 30 лет, повышается гетерогенность меланоцитов [22]. Гистологическое исследование эпидермиса показало, что выраженные изменения происходят в базальном слое стареющей кожи. Была выявлена значительная гетерогенность в размерах кератиноцитов базального слоя в сторону увеличения общего объема клетки [10]. Данные изменения называют «эпидермальной дискразией», они выражены в эпидермисе кожи, поврежденной УФ-излучением [71]. Эпидермальная дискразия характеризуется снижением митотической активности клеток, увеличением времени прохождения клеточного цикла и повышением времени миграции кератиноцитов из базального слоя в роговой [18]. В 25–70 лет снижается иммунная функция кожи, количество белых отростчатых эпидермоцитов (клеток Лангерганса) уменьшается на 50%. При старении в коже снижается общее количество и активность Т- и В-лимфоцитов [50]. У пожилых людей замедляются репаративные процессы в коже — ремоделирование коллагена, пролиферация клеток и метаболизм фибробластов [49].

При воздействии УФ-излучения на эпидермис кожи происходит его истончение [16, 21], количество мРНК и белка интегрин В1 в кератиноцитах базального слоя снижается [70]. В1 интегрин

участвует в соединении кератиноцитов базального слоя между собой и с базальной мембраной. *B1* интегрин включает два основных типа белков — *a2b1* и *a3b1*, которые взаимодействуют с белками внеклеточного матрикса — фибронектином, ламинином-1 и -5, коллагеном 1-го и 4-го типа. Снижение экспрессии *B1* интегрина в кератиноцитах кожи при ее старении указывает на снижение пролиферации и адгезии кератиноцитов.

При постоянном воздействии УФ-излучения на кожу, повреждению подвергается также дермоэпидермальное соединение. В верхних слоях дермы кожи, которая подвергалась постоянному воздействию УФ-излучения, происходит снижение экспрессии фибриллина-1 и коллагена 7-го типа, формирующего якорные фибриллы в дермоэпидермальном соединении [23]. При фотостарении кожи выявлено накопление нехарактерных эластичных волокон в среднем и в глубоком слоях дермы. Эти дегенеративные изменения называют солнечным эластозом [32]. Накапливающиеся при фотостарении кожи эластичные волокна могут замещать нормальные компоненты матрикса. Кроме того, при фотостарении кожи изменяется состав коллагена. Количество коллагена 1-го типа при старении кожи уменьшается, в то время как уровень экспрессии его не снижен. Этот эффект вызван усиленной деградацией коллагена 1-го типа [32, 60]. *In vitro* и *in vivo* было показано, что УФ-А и УФ-Б активируют процессы деградации коллагена матриксными металлопротеиназами и протеазами [4, 26, 68]. Однако наиболее характерным признаком фотостарения кожи является гиперэкспрессия белка *p53* [6]. При физиологическом старении также отмечено повышение экспрессии активных форм белка *p53*. Это связано с накоплением мутаций в кератиноцитах и укорочением теломера.

Таким образом, белок *p53* играет важную роль в регуляции апоптоза клеток кожи и других типов клеток, а нарушение его экспрессии, в том числе и под действием УФ-излучения, может привести к образованию раковых клеток. В основе этих процессов лежат молекулярные каскады, в которые вовлечен белок *p53*. Эти каскады являются общими для разных типов клеток, поэтому их подробное описание не является целью нашего обзора. Приведем только краткую информацию о метаболизме белка *p53* и его участии в регуляции разных групп генов в клетке, так как это важно для понимания влияния белка *p53* на старение клеток, в том числе и кожи.

Белок *p53*: внутриклеточный метаболизм и регуляция экспрессии разных групп генов

Влияние белка *p53* на старение кожи разнообразно и включает, как было отмечено, снижение толщины дермы и эпидермиса, изменение роста волос, заживление ран, кроме того, он влияет на секреторные функции сальных желез кожи и снижение количества подкожного жира [27].

Для изучения влияния белка *p53* на изменение секреторных способностей сальных желез и сокращение сального жира использовали модель мыши с двумя фосфомиметическими мутациями. При повреждении ДНК запускается активация белка *p53* через фосфорилирование по 21-му и 23-му аминокислотным остаткам, тем самым предотвращая его взаимодействие с *Mdm2* и *MdmX* и дальнейшую деградацию. Мутации по треонину в 21-м и серину в 23-м положении с заменой их на аспарагиновую кислоту у белка дикого типа приводят к имитации фосфорилированного состояния белка [34]. У *p53*^{21/23} сокращается количество постнатальных стволовых клеток в разных органах, что приводит к преждевременному старению. В коже у мутантных мышей (*p53*^{21/23}) не выявлено изменения в экспрессии апоптозных маркеров *Puma*, *Noxa*, *Bim*. В то же время, отмечена повышенная экспрессия маркеров, ассоциированных со старением, — *p16*, *p21*, *p27*, *pAI1* и снижение экспрессии белка пролиферации *Ki67*. Белок *p53* ингибирует *mTORC1* и приводит к сокращению размеров жировой ткани у мутантных животных. Кроме того, у мутантных мышей снижается уровень фосфорилированной рибосомальной протеинкиназы *S6*, являющейся эффектором для *mTOR*.

Изучение себоцитов у мутантных мышей показало, что в этих клетках активируется γ -рецептор, активируемый белком пероксисом *PPAR γ* . Последний участвует в дифференцировке адипоцитов и себоцитов кожи. Активация белка *PPAR γ* у мышей с мутацией в гене *p53*^{21/23} вызвала прекращение синтеза белка *Blimp1* в предшественниках себоцитов в сальных железах и эпидермисе. Введение антагониста *PPAR γ* привело к восстановлению синтеза *Blimp1*. Кроме того, было отмечено, что у старых мышей с мутацией *p53*^{21/23} сальные железы практически отсутствовали в жировой ткани. Снижение количества жировой ткани и активацию *PPAR γ* наблюдали у старых мышей с диким типом белка *p53*. Таким образом, признаки старения, проявляющиеся в коже мышей с феноти-

пом $p53^{21/23}$, коррелируют с признаками естественного старения кожи [27].

У трансгенных мышей с инактивированным белком *Mdm2* и гиперэкспрессией белка $p53$ в коже выявлено уменьшение толщины эпидермиса и снижение численности пула стволовых клеток волосяных фолликул [27]. Изменение количества и функций эпидермальных стволовых клеток у таких мышей привело к снижению скорости заживления ран и росту шерсти [17]. Активацию $p53$ -индуцированного клеточного старения в эпидермальных стволовых клетках также наблюдали у мышей, клетки которых несут укороченные теломеры. Инактивация *Mdm2* и последующее накопление активных форм белка $p53$ отмечены в коже у молодых мышей (до 10-месячного возраста), но без изменений в регуляции $p53$ -активируемых генов. Далее наблюдали уменьшение толщины эпидермиса, выпадение шерсти. У трансгенных мышей с усеченной формой белка $p53$, помимо уменьшения толщины эпидермиса и выпадения шерсти, выявлены изменения в дерме, характерные для естественного старения кожи. У старых (24-месячных) мышей-гетерозигот по гену $p53^{+}/m$, несущих *m*-аллель, кодирующий усеченную форму белка $p53$, зафиксировано уменьшение толщины дермы по сравнению с мышами дикого типа [61].

Белок $p53$ быстро деградирует в клетках, не подверженных стрессорному воздействию, благодаря взаимодействию с убиквитиновой лигазой *E3* — *Mdm2*, которая способна ингибировать активность $p53$ двумя путями: связываться с трансактивирующими доменами, подавлять транскрипционную активность $p53$ [39, 44] и пришивать к $p53$ молекулы убиквитина, которые направляют белок на деградацию в 26S-протеосомы [20, 24, 30]. Конформационные модификации белка $p53$, опосредуемые через фосфорилирование, ацетилирование, метилирование и сумоилирование, могут приводить к стабилизации $p53$ и активации его транскрипционной способности. Фосфорилирование $p53$ осуществляется АТМ-, АТР-, DNA-РК-, *Chk1*-, *Chk2*-киназами. Фосфорилирование по 81-треонину наблюдается только при воздействии УФ-излучения и пероксида водорода и осуществляется JNK-киназой, которая стабилизирует и активирует белок $p53$ [46]. Предполагается, что фосфорилирование сериновых остатков белка $p53$ предотвращает связывание с белками-ингибиторами *Mdm2*, *MdmX* и способствует стабилизации $p53$.

Белок $p53$ участвует в репарации ДНК, выступает в роли адапторного белка, кофактора белковых комплексов, но основная его роль заключается в регуляции транскрипции генов [3, 47]. Белок $p53$ контролирует транскрипцию генов, кодирующих $p21$, *MDM2*, белок-3, который связывает инсулиноподобный ростовой фактор (*IGFBP-3*), *TP53I3* [38]. Гены, контролируемые белком $p53$, могут содержать более одного $p53$ -связывающего элемента, что повышает их чувствительность к регуляции. Промоторный регион белка $p21$ имеет один $p53$ -связывающий элемент с высокой аффинностью и несколько — со слабой аффинностью. Связывающие элементы могут находиться в промоторном регионе, в интронах и на значительном расстоянии от места начала транскрипции [25].

Гены, в транскрипции которых участвует белок $p53$, можно разделить на четыре группы. Первая группа включает гены, участвующие в остановке клеточного цикла. Белок $p53$ напрямую участвует в экспрессии белка $p21^{WAF1/CIP1}$ — ингибитора циклинзависимых киназ и маркера клеточного старения. $p21$ ингибирует прохождение точек рестрикции G_1 -S и G2-митоз клеточного цикла. В эту же группу входит ген *Reprimo*, который участвует в остановке клеточного цикла в G_2 фазе [64]. Вторая группа включает гены, ответственные за апоптоз. Существует два основных пути запуска апоптоза, целью которых является активация инициаторных каспаз-8, -9, активирующих эффекторные каспазы-2, -3, -7. Первый путь запускается «рецепторами смерти» и является внешним. Вторым путем опосредуется через выброс цитохрома С из митохондрий и является митохондриальным путем запуска апоптоза. Проапоптозные гены *Bax*, *NOXA*, *p53AIP1*, *PUMA* участвуют в митохондриальном пути апоптоза. Их транскрипция запускается с помощью $p53$ [42, 43]. *Bax* кодирует белок, способствующий повышению проницаемости мембран митохондрий и выбросу цитохрома С. Данный ген несет в регуляторном участке $p53$ -связывающие сайты и непосредственно активируется белком $p53$ в некоторых типах клеток человека [65]. Третья группа включает гены, участвующие в сохранении стабильности клеток. К данной группе относятся гены, продукты которых участвуют в репарации ДНК. Несмотря на то, что эти гены не контролируют непосредственно пролиферацию и апоптоз клеток, их мутации и инактивация приводят к возникновению повреждений ДНК. Четвертая группа генов, регулируемых белком $p53$, участвует в ингибировании ангиогенеза. Образование новых

кровеносных сосудов способствует быстрому росту опухоли, что наблюдают на последних стадиях развития рака. $p53$ -контролируемые гены, предотвращающие ангиогенез, включают *GD-AIF* [63], *BAI1* [13], желатиназу *MMP2* [45], *MASPIN* [13], ингибиторы инвазии и метастазирования *KAI1*, ингибитор активатора плазминогена *PAI-1* [48].

Белок $p53$, старение и рак кожи — основные взаимосвязи

Основная функция белка $p53$ — поддержание стабильности генома и генетической однородности клеток. Стабильность генома обеспечивается путем активации $p53$ и соответствующего ответа на стрессорные сигналы — повреждение ДНК, активацию онкогенов, гипоксию, недостаток питательных веществ, укорочение теломер [9, 14, 15, 19, 31]. Ответом на стрессорные сигналы, опосредованные через $p53$, могут служить остановка клеточного цикла, апоптоз, репарация ДНК, дифференцировка, старение клетки.

Экспрессия белка $p53$ в эпидермисе детектируется уже после 30 мин воздействия УФ-излучения [2, 9, 29, 36] (рис. 1). Последствием воздействия УФ-излучения является образование сшивок ДНК, образуемых димерами тимина, что является препятствием для реализации функций РНК-полимераз. Известно, что РНК-полимераза II осуществляет репарацию, совмещенную с транскрипцией. Ингибирование продвижения РНК-полимеразы II при образовании сшивок после воздействия УФ-излучения на стадии элонгации приводит к накоплению формы белка $p53$, фосфорилированного по серину в 15-м и лизину в 382-м положении [2]. Ингибирование РНК-полимеразы II приводит к активации киназы *ATR*, которая может участвовать в фосфорилировании $p53$ по серину в 15-м положении и активировать киназу *Chk1*. Киназы *Chk1* и *Chk2* могут фосфорилировать белок $p53$ по серину в 20-м положении. Кроме активации *ATR* киназы, вызванной остановкой РНК-полимеразы II, существует механизм привлечения репаративных ферментов через фосфорилирование белка *BRCA1*. Последний ассоциирован с РНК-полимеразой II при элонгации, во время остановки транскрипции происходит его фосфорилирование и удаление из транскрипционного комплекса [35].

Воздействие УФ-А (длинноволновый диапазон) приводит к повышенной экспрессии $p53$

в базальном слое эпидермиса, а УФ-В (коротковолновый диапазон) — в клетках всех слоев эпидермиса [53, 62]. Детекция может осуществляться с помощью иммуногистохимии и позволяет визуализировать разбросанные в эпидермисе $p53^+$ кератиноциты и кластеры $p53^+$ эпидермальных клонов [54]. Кластеры $p53^+$ клеток могут встречаться в эпидермисе кожи, постоянно подвергающейся воздействию солнца, в клетках, примыкающих к кератиноцитам немеланомного рака. Генетический анализ показал, что 70 % таких клонов несут мутации в белке $p53$ [37, 66].

Мутации белка $p53$, затрагивающие его функции, приводят к возникновению злокачественных образований в 50 % типов рака [12]. При этом только 5 % мутаций реализуется в регуляторном домене $p53$, а 95 % — в центральном регионе ответственного за специфическое связывание белка $p53$ с ДНК [67]. При некоторых типах рака (новообразования толстой кишки) появление измененных форм белка $p53$ наблюдают на стадиях прогрессирующей злокачественности, в то время как при раке кожи мутантный белок $p53$ появляется на ранних стадиях развития новообразований [51].

Немеланомный рак кожи (базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома) является наиболее распространенной формой рака у человека [57]. Характерными признаками базально-клеточной и плоскоклеточной карциномы являются мутантные формы гена $p53$ [9]. Мутации в белке $p53$ при актиническом кератозе встречаются в 60 % случаев [42, 51, 53, 57], при плоскоклеточной карциноме — в 69 % [7, 50, 56]. Мутациями в коже, характерными для действия УФ-излучения, чаще всего являются тандемные замены *СС→ТТ*

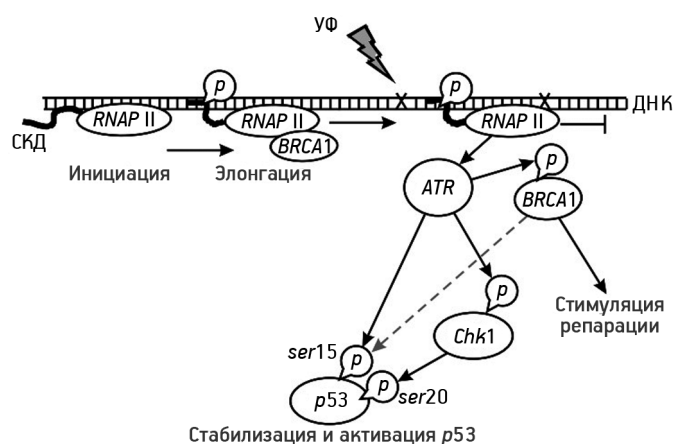


Рис. 1. Влияние ультрафиолетового излучения на активацию белка $p53$ [2]

[55]. Основной механизм активации белка $p53$ при действии УФ-излучения изображен на рис. 1 [2].

УФ-А-излучение может индуцировать повреждение ДНК при опосредованном воздействии. Повреждение ДНК осуществляется через накопление УФ-чувствительными к свету молекулами (рибофлавин, птерин, порфирин) [8].

Повышение уровня белка $p53$ в клетках кожи наблюдают и при естественном старении клеток, и при старении в культуре. В «старой» культуре фибробластов кожи человека отмечают повышенное количество активных форм белка $p53$ [11, 28]. Кроме того, при старении фибробластов *in vitro* наблюдают повышенную экспрессию каспазы-3 и снижение экспрессии $Ki67$. Каспазу-3 и $Ki67$ широко используют как маркеры апоптоза и пролиферации клеток кожи, соответственно. Каспаза-3 является маркером апоптоза клетки, экспрессия которого верифицируется на стадиях, предшествующих апоптозу. Белок $Ki67$ синтезируется в клетках в G1, G2, S и M-фазах клеточного цикла. Опыты на фибробластах кожи крыс показали возможность снижения экспрессии каспазы-3 и повышение экспрессии $Ki67$ с помощью пептидов $AEDG$, KED , KE , AED , разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии [1].

Изучение эпидермальных клеток кожи человека в норме позволило выявить $p53^+$ кератиноциты, расположенные единично или кластерами в разных слоях эпидермиса, в 70 % случаев с содержа-

ем мутантных форм $p53$ [40, 58, 60]. Мутации в большинстве своем несут признаки воздействия УФ-излучения, прежде всего С-Т замены в дипиримидиновых сайтах. Кроме того, выявлено до трех разных мутаций гена $p53$ в одном кератиноците. Исследование клеток эпидермального клона показало, что миссенс-мутации 8-го экзона (кодон 281) и 7-го экзона (кодон 241) присутствовали во всех слоях эпидермиса и, соответственно, могли являться потомством одной клетки (рис. 2). Данные мутации захватывают участок белка $p53$, ответственного за специфическое связывание с ДНК [33].

Анализ кератиноцитов кожи, не подверженных воздействию солнечных лучей в течение 2 мес, показал присутствие клеток с мутациями $p53$, характерных для УФ-излучения, несмотря на то, что количество $p53^+$ клеток снижалось на 66 % [69]. Кроме того, было отмечено наличие мутантных форм белка $p53$. Однако данные мутации не ассоциированы с развитием рака.

Заключение

Изучение сигнальных каскадов белка $p53$ и их роли в старении и онкогенезе в коже является актуальной проблемой современной геронтокосметологии и молекулярной биологии ввиду полифункциональности данного белка. С одной стороны, снижение экспрессии $p53$ снижает апоптоз в клетках кожи, что замедляет процесс их старения, но, с другой стороны, это способствует развитию новообразований в коже. Гиперэкспрессия $p53$ снижает риск развития раковых заболеваний кожи, но приводит к быстрому достижению лимита Хейфлика и ускоренному старению клеток кожи. Таким образом, поддержание физиологического баланса экспрессии $p53$ важно для фундаментальной и практической геронтокосметологии. Кроме того, белок $p53$ можно использовать как маркер функционального состояния клеток кожи при использовании геропротекторных косметологических средств и методов аппаратной косметологии.

Литература

1. Линькова Н.С., Дробинцева А.О., Орлова О.А. и др. Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении *in vitro* // Клеточные технологии в биол. и мед. 2016. №1. С. 40–44.
2. Чумаков П. Белок $p53$ и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биол. химии. 2007. Т.47. С. 38–52.

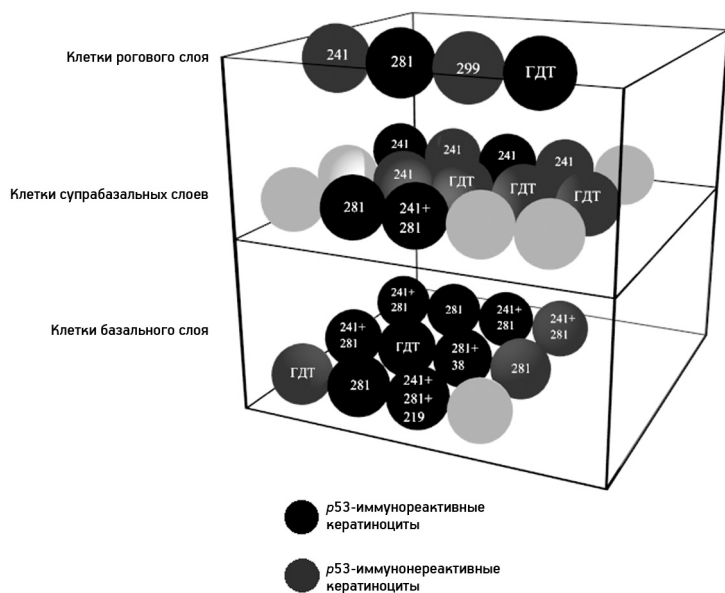


Рис. 2. Локализация мутаций белка $p53$ в клетках кожи [33]; ГДТ — ген дикого типа; 241, 281, 299, 38, 219 — кодоны, в которых были обнаружены мутации

3. Adikesavan A.K., Karmakar S., Pardo P. et al. Activation of p53 transcriptional activity by SMRT: a histone deacetylase 3-independent function of a transcriptional corepressor // *Molec. Cell Biol.* 2014. Vol. 34. № 7. P. 1246–1261.
4. Agnez-Lima L.F., Melo J.T., Silva A.E. et al. DNA damage by singlet oxygen and cellular protective mechanisms // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 751. № 1. P. 15–28.
5. Akase T., Nagase T., Huang L. et al. Aging-like skin changes induced by ultraviolet irradiation in an animal model of metabolic syndrome // *Biol. Res. Nurs.* 2012. Vol. 14. № 2. P. 180–187.
6. Ashley B.W., Schumacher B. P53 in the DNA-Damage-Repair Process // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016. Vol. 6. № 5. P. 1–16.
7. Bernard J.J., Lou Y.R., Peng Q.Y. et al. Inverse relationship between p53 and phospho-Chk1 (Ser317) protein expression in UVB-induced skin tumors in SKH-1 mice // *Exp. Molec. Pathol.* 2014. Vol. 96. № 1. P. 126–131.
8. Bosch R., Philips N., Suárez-Pérez J.A. et al. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals // *Antioxidants.* 2015. Vol. 4. № 2. P. 248–268.
9. Brash D.E. Cancer. Preprocancer // *Science.* 2015. Vol. 348. № 6237. P. 867–868.
10. Bregegere F., Soroka Y., Bismuth J. et al. Cellular senescence in human keratinocytes: unchanged proteolytic capacity and increased protein load // *Exp. Geront.* 2003. Vol. 38. № 6. P. 619–629.
11. Childs B.G., Durik M., Baker D.J., Van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. № 12. P. 1424–1435.
12. Choy B., Findeis-Hosey J.J., Li F. et al. High frequency of coexpression of maspin with p63 and p53 in squamous cell carcinoma but not in adenocarcinoma of the lung // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. Vol. 6. № 11. P. 2542–2547.
13. Duman J.G., Tu Y.K., Tolias K.F. Emerging Roles of BAI Adhesion-GPCRs in Synapse Development and Plasticity // *Neural. Plast.* 2016. Vol. 2016. № 17. P. 1–9.
14. Emami S. Interplay between p53-family, their regulators, and PARPs in DNA repair // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2011. Vol. 35. № 2. P. 98–104.
15. Finzel A., Grybowski A., Strasen J. et al. Hyper-activation of ATM upon DNA-PKcs inhibition modulates p53 dynamics and cell fate in response to DNA damage // *Molec. Biol. Cell.* 2016. Vol. 27. № 15. P. 1–18.
16. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A. et al. Skin anti-aging strategies // *Dermatoendocrinol.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 308–319.
17. Gannon H.S., Donehower L.A., Lyle S., Jones S.N. Mdm2-p53 signaling regulates epidermal stem cell senescence and premature aging phenotypes in mouse skin // *Dev. Biol.* 2011. Vol. 353. № 1. P. 1–9.
18. Grove G.L., Kligman A.M. Age-associated changes in human epidermal cell renewal // *J. Geront.* 1983. Vol. 38. № 2. P. 137–142.
19. Hasty P., Christy B.A. P53 as an intervention target for cancer and aging // *Pathobiol. Aging Age Relat. Dis.* 2013. Vol. 3. P. 1–11.
20. Haupt Y., Maya R., Kazaz A. et al. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53 // *Nature.* 1997. Vol. 387. № 6630. P. 296–299.
21. Helton E.S., Chen X. P53 modulation of the DNA damage response // *J. Cell Biochem.* 2007. Vol. 100. № 4. P. 883–896.
22. Hendi A., Wada D.A., Jacobs M.A. et al. Melanocytes in nonlesional sun-exposed skin: a multicenter comparative study // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2011. Vol. 65. № 6. P. 1186–1193.
23. Hibbert S.A., Watson R.E., Gibbs N.K. et al. A potential role for endogenous proteins as sacrificial sunscreens and antioxidants in human tissues // *Redox Biol.* 2015. Vol. 5. P. 101–113.
24. Honda R., Tanaka H., Yasuda H. Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53 // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 420. № 1. P. 25–27.
25. Kastan M.B., Zhan Q., El-Deiry W.S. et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia // *Cell.* 1992. Vol. 71. № 4. P. 587–597.
26. Kim J.A., Ahn B.N., Kong C.S. et al. Antiphotaging effect of chitooligosaccharides on human dermal fibroblasts // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2012. Vol. № 6. P. 299–306.
27. Kim J., Nakasaki M., Todorova D. P53 induces skin aging by depleting Blimp1+ sebaceous gland cells // *Cell Death Dis.* 2014. Vol. 5. № 3. P. 1–10.
28. Kim R.H., Kang M.K., Kim T. et al. Regulation of p53 during senescence in normal human keratinocytes // *Aging Cell.* 2015. Vol. 14. № 5. P. 838–846.
29. Kircik L.H. Histologic improvement in photodamage after 12 months of treatment with tretinoin emollient cream (0,02%) // *J. Drugs Dermatol.* 2012. Vol. 11. № 9. P. 1036–1040.
30. Kubbutat M.H., Jones S.N., Vousden K.H. Regulation of p53 stability by Mdm2 // *Nature.* 1997. Vol. 387. № 6630. P. 299–303.
31. Lane D.P. Cancer, p53, guardian of the genome // *Nature.* 1992. Vol. 358. № 6381. P. 15–16.
32. Le V.H., Lee S., Kim B., Yoon Y. et al. Correlation between polarization sensitive optical coherence tomography and second harmonic generation microscopy in skin // *Biomed. Opt. Express.* 2015. Vol. 6. № 7. P. 2542–2551.
33. Ling G., Persson A., Berne B. et al. Persistent p53 mutations in single cells from normal human skin // *Amer. J. Pathol.* 2001. Vol. 159. № 4. P. 1247–1253.
34. Liu D., Ou L., Clemenson G.D. Puma is required for p53-induced depletion of adult stem cells // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12. № 10. P. 993–998.
35. Ljungman M., Lane D.P. Transcription — guarding the genome by sensing DNA damage // *Nat. Rev. Cancer.* 2004. Vol. 4. № 9. P. 727–737.
36. Loriaux M., Hoffmann A. A Protein Turnover Signaling Motif Controls the Stimulus-Sensitivity of Stress Response Pathways // *PLoS Comput. Biol.* 2013. Vol. 9. № 2. P. 1–12.
37. Martincorena I., Roshan A., Gerstung M. et al. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin // *Science.* 2015. Vol. 348. № 6237. P. 880–886.
38. Menendez D., Inga A., Resnick M.A. The expanding universe of p53 targets // *Nature Rev. Cancer.* 2009. Vol. 9. № 10. P. 724–737.
39. Momand J., Zambetti G.P., Olson D.C. et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation // *Cell.* 1992. Vol. 69. № 7. P. 1237–1245.
40. Neto P.D., Alchorne M., Michalany N. et al. Reduced P53 staining in actinic keratosis is associated with squamous cell carcinoma: a preliminary study // *Indian J. Dermatol.* 2013. Vol. 58. № 4. P. 325.
41. Nonaka T., Toda Y., Hiai H. et al. Involvement of activation-induced cytidine deaminase in skin cancer development // *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126. № 4. P. 1367–1382.
42. Oda E., Ohki R., Murasawa H. et al. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis // *Science.* 2000. Vol. 288. № 5468. P. 1053–1058.
43. Oda K., Arakawa H., Tanaka T. et al. P53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53 // *Cell.* 2000. Vol. 102. № 6. P. 849–862.
44. Oliner J.D., Pieterpol J.A., Thiagalingam S. et al. Oncoprotein MDM2 conceals the activation domain of tumour suppressor p53 // *Nature.* 1993. Vol. 362. № 6423. P. 857–860.
45. Pei J., Park I.H., Ryu H.H. et al. Sublethal dose of irradiation enhances invasion of malignant glioma cells through p53-

- MMP 2 pathway in U87MG mouse brain tumor model // *Radiat. Oncol.* 2015. Vol. 10. № 1. P. 1–11.
46. Picco V., Pagès G. Linking JNK activity to the DNA damage response // *Genes Cancer.* 2013. Vol. 4. № 9–10. P. 360–368.
47. Pistrutto G., Triscioglio D., Ceci C. et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies // *Aging (Albany NY).* 2016. Vol. 8. № 4. P. 603–619.
48. Powell T., Piwnica-Worms D., Piwnica-Worms H. Contribution of p53 to metastasis // *Cancer Discov.* 2014. Vol. 4. № 4. P. 405–414.
49. Quan T. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Age-Related Diseases // CRC Press. 2016. P. 51–61.
50. Ratushny V., Gober M.D., Hick R. et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. № 2. P. 464–472.
51. Rebel H.G., Bodmann C.A., Van de Glind G.C., De Gruij F.R. UV-induced ablation of the epidermal basal layer including p53-mutant clones resets UV carcinogenesis showing squamous cell carcinomas to originate from interfollicular epidermis // *Carcinogenesis.* 2012. Vol. 33. № 3. P. 714–720.
52. Rivlin N., Brosh R., Oren M., Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis // *Genes Cancer.* 2011. Vol. 2. № 4. P. 466–474.
53. Seebode C., Lehmann J., Emmert S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies // *Anticancer Res.* 2016. Vol. 36. № 3. P. 1371–1378.
54. Singh A., Park H., Kangsamaksin T. et al. Keratinocyte stem cells and the targets for non-melanoma skin cancer // *Photochem. Photobiol.* 2012. Vol. 88. № 5. P. 1099–1110.
55. Skinner A.M., Turker M.S. High frequency induction of CC to TT tandem mutations in DNA repair-proficient mammalian cells // *Photochem. Photobiol.* 2008. Vol. 84. № 1. P. 222–227.
56. Solus J.F., Murphy G.F., Kraft S. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas of the Lower Extremities Show Distinct Clinical and Pathologic Features // *Int. J. Surg. Pathol.* 2016. Vol. 24. № 1. P. 29–36.
57. Song F., Qureshi A., Giovannucci E. et al. Risk of a second primary cancer after non-melanoma skin cancer in white men and women: a prospective cohort study // *PLoS Med.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 1–9.
58. Stahl P.L., Stranneheim H., Asplund A. et al. Sun-induced nonsynonymous p53 mutations are extensively accumulated and tolerated in normal appearing human skin // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131. № 2. P. 504–508.
59. Svobodová A.R., Galandáková A., Sianská J. et al. DNA damage after acute exposure of mice skin to physiological doses of UVB and UVA light // *Arch. Dermatol. Res.* 2012. Vol. 304. № 5. P. 407–412.
60. Tsai K., Lin J., Yang S. et al. Curcumin protects against UVB-induced skin cancers in SKH-1 hairless mouse: analysis of early molecular markers in carcinogenesis // *Evidence-Based Complementary and Alternative Med.* 2012. P. 1–11.
61. Tyner S.D., Venkatachalam S., Choi J. P53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes // *Nature.* 2002. Vol. 415. № 6867. P. 45–53.
62. Van de Glind G., Rebel H., Van Kempen M. et al. Fractionation of a tumor-initiating UV dose introduces DNA damage-retaining cells in hairless mouse skin and renders subsequent TPA-promoted tumors non-regressing // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. № 7. P. 8067–8077.
63. Van Meir E.G., Polverini P.J., Chazin V.R. et al. Release of an inhibitor of angiogenesis upon induction of wild type p53 expression in glioblastoma cells // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 8. № 2. P. 171–176.
64. Vierkötter A., Krutmann J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations // *Dermatoendocrinol.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 227–231.
65. Vogelstein B., Lane D., Levine A.J. Surfing the p53 network // *Nature.* 2000. Vol. 408. № 6810. P. 307–310.
66. Voskamp P., Bodmann C.A., Koehl G.E. et al. Dietary immunosuppressants do not enhance UV-induced skin carcinogenesis, and reveal discordance between p53-mutant early clones and carcinomas // *Cancer Prev. Res.* 2013. Vol. 6. № 2. P. 129–138.
67. Vousden K.H., Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. Vol. 2. № 8. P. 594–604.
68. Wang F., Smith N.R., Tran B.A. et al. Dermal damage promoted by repeated low-level UV-A1 exposure despite tanning response in human skin // *JAMA Dermatol.* 2014. Vol. 150. № 4. P. 401–406.
69. Wang S.Q., Lim H.W. Principles and practice of photoprotection. Springer Int. Publ. Switzerland, 2016. P. 23–38.
70. Watt F.M., Fujiwara H. Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin // *Perspect. Biol.* 2011. Vol. 3. № 4. P. 1–14.
71. West M.D. The cellular and molecular biology of skin aging // *Arch. Dermatol.* 1994. Vol. 130. № 1. P. 87–95.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 1. P. 10–16

D.A. Gritsenko¹, O.A. Orlova², N.S. Linkova^{2,3}, V.Kh. Khavinson^{2,4}

TRANSCRIPTION FACTOR P53 AND SKIN AGING

¹ Institute of Plant Biology and Biotechnology, 45, ul. Timiryazeva, Almaty 050040, Republic of Kazakhstan;

² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg, 197110;

e-mail: khavinson@gerontology.ru; ³ Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 29, ul. Polytechnicheskaya, St. Petersburg, 195251; ⁴ Pavlov Institute of Physiology RAS, 6, nab. Makarova, St. Petersburg, 6199034

The review is devoted to an actual problem of cosmetics in gerontology, one of molecular aspects of skin aging. Cell renewal processes slow down with aging, and the proliferation-apoptosis ratio shifts towards cell death. One of the most pivotal apoptotic markers is the transcription factor p53. p53 protein expression in the skin keratinocytes increases under the influence of ultraviolet radiation. Wherein when exposed to ultraviolet radiation mutant forms of p53 have been revealed in 70% of keratinocytes. On the one hand, suppression of p53 expression decreases apoptosis in skin cells that slows down the process of aging. On the other hand, it promotes the development of tumors in the skin. Thus, maintaining the physiological balance of p53 expression in skin cells is important for the basic and practical cosmetic medicine in gerontology. In addition, p53 protein may be used as a functionality marker of skin cells when administered with geroprotective cosmetic means and instrumental cosmetology methods.

Key words: p53 protein, skin, aging