

Роль генов семейства *Argonaute* в эффектах активатора РНК-интерференции эноксацина на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*

Н. Р. Пакшина*, Д. В. Яковлева*, Н. С. Уляшева*,
Е. Н. Прошкина*, А. А. Москалев*,**

* Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
г. Сыктывкар

** Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
г. Москва

pakshina.n.r@ib.komisc.ru
dashka-konst@yandex.ru
uliasheva.n.s@ib.komisc.ru
proshkina.e.n@ib.komisc.ru
amoskalev@ib.komisc.ru

Аннотация

Эпигенетические механизмы играют ведущую роль в регуляции генной экспрессии и координации биологических процессов, влияя на скорость старения и продолжительность жизни организма. Важную роль в реализации этих механизмов играют малые РНК, которые подавляют активность своих мишеней путем РНК-интерференции и обеспечивают противовирусную защиту. Эноксацин является уникальным индуктором факторов РНК-интерференции с потенциальной геропротекторной активностью. Установлено, что его эффекты опосредованы микроРНК, но возможно участие и других видов некодирующих РНК. В данном исследовании мы изучили влияние эноксацина на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* и впервые проанализировали вклад в его эффект генов семейства *Argonaute*, которые специфично обеспечивают биогенез и функционирование микроРНК, киРНК и пиРНК.

Ключевые слова:

малые РНК, РНК-интерференция, эноксацин, продолжительность жизни, старение, гены *Argonaute*, *Drosophila melanogaster*

Введение

Эпигенетика изучает наследуемые изменения экспрессии генов или клеточного фенотипа, не связанные с изменениями нуклеотидной последовательности генома. Эпигенетические механизмы включают в себя метилирование ДНК, модификацию РНК и гистонов, структуру хроматина и некодирующие РНК [1]. Предполагается, что нарушение их слаженной работы является одной из ведущих причин

The role of genes of the *Argonaute* family in the effects of the RNA interference activator enoxacin on the lifespan of *Drosophila melanogaster*

N. R. Pakshina*, D. V. Yakovleva*, N. S. Ulyasheva*,
E. N. Proshkina*, A. A. Moskalev*,**

* Institute of Biology, Federal Research Center Komi Science Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar

** Institute of Molecular Biology named after V.A. Engelhardt RAS, Moscow

pakshina.n.r@ib.komisc.ru
dashka-konst@yandex.ru
uliasheva.n.s@ib.komisc.ru
proshkina.e.n@ib.komisc.ru
amoskalev@ib.komisc.ru

Abstract

Epigenetic mechanisms play a leading role in the regulation of gene expression and the coordination of biological processes, influencing the aging rate and the organism's lifespan. An important role in the implementation of these mechanisms is played by small RNAs which suppress the activity of own targets through the RNA interference and provide the antiviral protection. Enoxacin is a unique inducer of RNA interference factors with potential geroprotective activity. Its effects have been identified to be mediated by miRNAs but other types of non-coding RNAs may also be involved. In this study, we have investigated the effect of enoxacin on the *Drosophila melanogaster* lifespan and first analyzed the contribution of *Argonaute* family genes to this effect which specifically ensure the biogenesis and functioning of miRNAs, siRNAs, and piRNAs.

Keywords:

small RNAs, RNA interference, enoxacin, lifespan, aging, *Argonaute* genes, *Drosophila melanogaster*

старения. Дисбаланс в эпигенетических механизмах вызывает обширные изменения генной экспрессии и состояние геномной нестабильности [2, 3].

Многочисленные исследования свидетельствуют о важной роли малых РНК в эпигенетической регуляции [1, 4, 5]. К данной группе некодирующих РНК относятся микроРНК, короткие интерферирующие РНК (киРНК), Piwi-взаимо-

действующие РНК (пивиРНК), отличающиеся по размеру, функции и белкам Argonaute, с которыми они взаимодействуют. МикроРНК регулируют экспрессию генов с помощью РНК-интерференции – посттранскрипционного процесса путем нацеливания на специфические мРНК и последующего ингибирования трансляции и деградации этих молекул [1, 6]. Они участвуют в развитии организма, дифференцировке клеток, регуляции клеточного цикла, старении, метаболизме, апоптозе, и их экспрессия меняется при некоторых заболеваниях человека [1, 7]. КиРНК также осуществляют деградацию молекул-мишеней мРНК посредством РНК-интерференции. Кроме того, они участвуют в защите генома от активности мобильных генетических элементов и вирусов [8]. ПивиРНК описаны как важные регуляторы поддержания зародышевой линии. Они необходимы для подавления активности мобильных генетических элементов в зародышевых клетках [9], а также могут воздействовать на экспрессию генов посредством влияния на метилирование ДНК и модификации хроматина [10]. К белкам, обеспечивающим биогенез и функционирование малых РНК, относятся Drosha и представители семейства Dicer и Argonaute [11]. Имеются данные, указывающие на роль данных белков в регуляции стрессоустойчивости и продолжительности жизни (далее – ПЖ) модельных организмов [12].

Поиск терапевтических подходов, нацеленных на эпигенетические механизмы, является перспективной задачей современной биологии и медицины, так как изменения в этих механизмах имеют обратимый характер и тесно сопряжены с заболеваниями человека [13]. В настоящее время описан ряд веществ, обеспечивающих регуляцию метилирования ДНК, модификаций гистонов, транскрипционных регуляторов, которые способны влиять на скорость старения и предупреждать развитие возрастных патологических процессов [14–20]. Проводятся исследования, направленные на идентификацию низкомолекулярных соединений для ингибирования или активации экспрессии микроРНК [21, 22]. Эти молекулы также обладают потенциалом для замедления старения и предупреждения возраст-зависимых заболеваний [23–25].

Эноксацин является первым низкомолекулярным активатором факторов РНК-интерференции [21]. Данное соединение относится к семейству синтетических антибактериальных соединений на основе фторхинолонового скелета. Оно проявляет активность в отношении спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий [26]. Основным механизмом его действия заключается в модификации процессинга микроРНК и усилении деградации мРНК посредством микроРНК и киРНК [21, 23, 27]. Но он также может влиять на функцию пивиРНК через микроРНК [28].

С использованием модели *Drosophila melanogaster* мы проверили геропротекторную активность эноксацина и оценили вклад конкретных путей биогенеза малых РНК в его эффект. Дрозофила в контексте данного исследования представляет собой уникальный модельный объект. У нее имеются белки семейства Argonaute, которые отвечают за биогенез конкретных типов малых РНК. Argonaute-1 (AGO1) необходим для синтеза и функционирования микроРНК, Argonaute-2 (AGO2) – для киРНК, бел-

ки Argonaute-3 (AGO3), Aubergin (aub) и piwi осуществляют биогенез пивиРНК [29]. Для определения их роли мы сопоставили влияние эноксацина в разных концентрациях на ПЖ дрозофил линии дикого типа и дрозофил с нокдауном генов *Argonaute*, кодирующих эти белки.

Материалы и методы

Линии *Drosophila melanogaster* и получение особей с нокдауном генов *Argonaute*

Линии, использованные в работе, представлены в табл. 1. Они содержатся в коллекции лабораторных линий плодовых мушек *Drosophila* Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Условия содержания и обработки эноксацином

Для содержания дрозофил использовали климатические камеры KBF720-ICH (Binder, Германия). Животных содержали при температуре +25 °С, относительной влажности воздуха 60 %, 12-часовом режиме освещения. Состав питательной среды, на которой содержали контрольных и опытных животных при проведении экспериментов, был адаптирован из работы Xia и de Belle [30]: вода – 1 л, кукурузная мука – 92 г, сухие дрожжи – 32.1 г, агар-агар – 5.2 г, глюкоза – 136.9 г; для снижения микробиологической нагрузки 5 мл 10 %-ного раствора нипагина, разбавленного в 96 %-ном этаноле, 5 мл 50 %-ной пропионовой кислоты.

Раствор эноксацина в концентрациях 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500 мкг/мл наносили на поверхность питательной среды дрозофил в количестве 30 мкл на пробирку. В качестве растворителя использовали 1 мкмоль/л раствор NaOH. В контроле на среду наносили только 1 мкмоль/л NaOH.

Анализ продолжительности жизни

Для анализа ПЖ дрозофил собирали в течение 24 ч после вылета имаго. С использованием наркоза углекислым газом (Genesee Scientific, США) мух усыпляли, сортировали по полу и рассаживали в пробирки по 30 особей. Самцы и самки жили раздельно. Начиная с первого дня жизни имаго ежедневно вели подсчет числа умерших особей, два раза в неделю мух переносили на свежую среду.

Результаты представляли в виде кривых дожития и рассчитывали медианную ПЖ (длительность жизни наиболее типичных представителей выборки) и возраст 90 % смертности (показатель максимальной ПЖ). При статистической обработке данных применяли непараметрические методы, так как распределение продолжительности жизни не подчиняется нормальному закону. Для сравнения функций дожития использовали критерий Колмогорова-Смирнова [31]. Для оценки достоверности различий по медианной ПЖ – критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона [32]. Для оценки статистической значимости различий максимальной ПЖ применяли метод Ванг-Аллисона [33]. Поправка Бонферрони использовалась для корректировки множественных сравнений [34]. Обработку данных проводили с помощью программы Statistica, версия 6.1 (StatSoft, США), статистической среды R, версия 2.15.1 (The R Foundation) и онлайн-приложения OASIS 2 (Online application for survival analysis) [35].

Линии *Drosophila melanogaster*, использованные для получения особей с РНК-интерференцией генов *Argonaute*
 Table 1
Drosophila melanogaster lines used to obtain individuals with RNA interference of the *Argonaute* genes

Линии	Генотип	Описание	Источник, номер линии
<i>Canton-S</i>		Линия дикого типа	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#64349)
<i>P{CaryP} attP40</i>	<i>y[1] v[1]; P{y[+7.7]=CaryP} Msp300[attP40]</i>	Контрольная линия для линий с РНК-интерференцией	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#36304)
<i>P{CaryP} attP2</i>	<i>y[1] v[1]; P{y[+7.7]=CaryP} attP2</i>	Контрольная линия для линий с РНК-интерференцией	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#36303)
<i>RNAi-AGO1</i>	<i>y[1] v[1]; P{y[+7.7] v[+1.8]=TRIIP.HM04006} attP2</i>	Экспрессирует дцРНК для РНК-интерференции AGO1 под контролем промотора UAS в векторе VALIUM1. Конструкция в третьей хромосоме	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#31700)
<i>RNAi-AGO2</i>	<i>y[1] sc[*] v[1] sev[21]; P{y[+7.7] v[+1.8]=TRIIP.HMS00108} attP2</i>	Экспрессирует дцРНК для РНК-интерференции AGO2 под контролем промотора UAS в векторе VALIUM20. Конструкция в третьей хромосоме	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#34799)
<i>RNAi-AGO3</i>	<i>y[1] v[1]; P{y[+7.7] v[+1.8]=TRIIP.HMC02938} attP40</i>	Экспрессирует дцРНК для РНК-интерференции AGO3 под контролем промотора UAS в векторе VALIUM20. Конструкция во второй хромосоме	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#44543)
<i>RNAi-piwi</i>	<i>y[1] v[1]; P{y[+7.7] v[+1.8]=TRIIP.HMJ21827} attP40/CyO</i>	Экспрессирует дцРНК для РНК-интерференции piwi под контролем промотора UAS в векторе VALIUM20. Конструкция во второй хромосоме	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#57819)
<i>RNAi-aub (1)</i>	<i>y[1] v[1]; P{y[+7.7] v[+1.8]=TRIIP.JF01390} attP2</i>	Экспрессирует дцРНК для РНК-интерференции aub под контролем промотора UAS в векторе VALIUM1. Конструкция во второй хромосоме	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#31606)
<i>RNAi-aub (2)</i>	<i>y[1] sc[*] v[1] sev[21]; P{y[+7.7] v[+1.8]=TRIIP.HMS00611} attP2</i>	Экспрессирует дцРНК для РНК-интерференции aub под контролем промотора UAS в векторе VALIUM20. Конструкция в третьей хромосоме	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#33728)
<i>GAL4-da</i>	<i>w[*]; P{w[+mW.hs]=GAL4-da.G32}2; P{w[+mW.hs]=GAL4-da.G32}3a</i>	Повсеместная экспрессия GAL4	Центр линий дрозофил в Блумингтоне, США (#55849)

Результаты и их обсуждение

Table 2

Параметры продолжительности жизни особей *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S* при обработке эноксацином

Table 2

Lifespan parameters of *Drosophila melanogaster* *Canton-S* lines treated with enoxacin

Повторность	C _m	Самцы			Самки		
		M	90 %	N	M	90 %	N
1	Контроль	63	68	136	68	76	143
	1	63	69	143	68	76	152
	5	63	68	142	69	76	142
	10	60**	68	143	68	76	147
	50	61**	67	148	64*	76	156
	100	61**	68	141	64*	74	152
	500	63	68	144	64	76	146
2	Контроль	50	60	144	60	67	136
	1	49	60	144	60	68	112
	5	53	63	125	61	69*	133
	10	53	60	144	63**	71*	143
	50	54***	64*	138	65***	75***	136
	100	55*	62*	134	64*	75**	137
	500	60***	67***	139	62	69	109
3	Контроль	49	60	143	57	67	148
	1	46	57	143	57	64	141
	5	52	64	145	59	72	135
	10	54***	66**	145	61*	71	148
	50	51	64	137	60	68	141
	100	50	61	134	58	67	137
	500	42***	58	121	60*	68	145

Примечания. C_m – концентрация эноксацина, мкг/мл; M – медианная ПЖ (сут); 90 % – возраст 90 % смертности (сут); N – количество особей в выборке.

Условные обозначения. * – различия с контролем статистически значимы при p < 0.05, ** – различия с контролем статистически значимы при p < 0.01, *** – различия с контролем статистически значимы при p < 0.001, достоверность различий для M указана по критерию Гехана-Бреслоу-Вилкоксона с поправкой Бонферрони, достоверность различий для 90 % – по тесту Ванг-Аллисона с поправкой Бонферрони.

Note. C_m – concentration of enoxacin, µg/mL; M – median lifespan (days); 90 % – age of 90 % mortality (days); N – number of individuals in the sample.

Symbols. * – differences with control are statistically significant at p < 0.05; ** – differences with control are statistically significant at p < 0.01; *** – differences with control are statistically significant at p < 0.001, the significance of differences for M is indicated by the Gehan-Breslow Wilcoxon test with Bonferroni correction, the significance of differences for 90 % is indicated by the Wang-Allison test with Bonferroni correction.

Влияние эноксацина на продолжительность жизни особей *Drosophila melanogaster* дикого типа

Мы изучили влияние активатора РНК-интерференции эноксацина на ПЖ дрозофил линии дикого типа *Canton-S*. У самцов в двух биологических повторностях из трех (табл. 2) наблюдали увеличение медианной ПЖ дрозофил на 8–20 % (p < 0.05) и возраста 90 % смертности на 3–12 % (p < 0.05) при применении вещества в концентрациях 10–500 мкг/мл. У самок при этих же концентрациях также обнаружен положительный эффект. Медианная ПЖ повысилась на 5–8 % (p < 0.05), а возраст 90 % смертности – на 3–12 % (p < 0.05). На основании наших результатов можно говорить о геропротекторном потенциале эноксацина. Этот результат согласуется с данными других авторов, где показано, что эноксацин продлевает жизнь нематодам [21]. Тем не менее положительный эффект не всегда воспроизводился во всех биологических повторностях и при их совмещении был выражен слабо (табл. 2, рис. 1).

Влияние нокдауна генов *Argonaute* на эффект эноксацина

Для изучения вклада генов семейства *Argonaute* в эффект эноксацина мы изучили его влияние на ПЖ особей *Drosophila melanogaster* с нокдауном генов семейства *Argonaute*, кодирующих белки

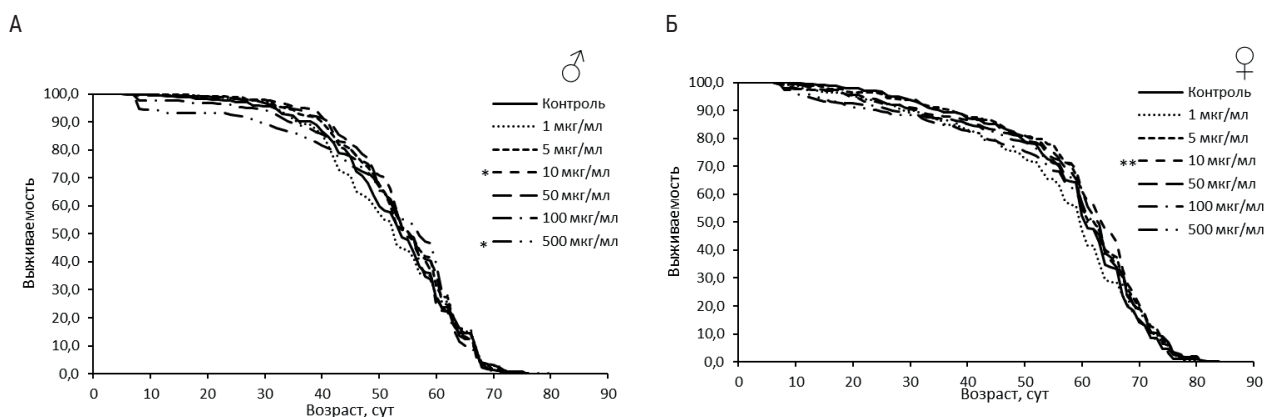


Рисунок 1. Кривые выживаемости самцов (А) и самок (Б) *Drosophila melanogaster* линии *Canton-S* при обработке эноксацином.

Условные обозначения. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ – критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Бонферрони.

Figure 1. Survival curves for male (A) and female (Б) *Canton-S Drosophila melanogaster* treated with enoxacin.

Symbols. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ – Kolmogorov-Smirnov test with Bonferroni correction.

биогенеза малых РНК, включая микроРНК (*AGO1*), киРНК (*AGO2*), пивиРНК (*AGO3*, *aub*, *piwi*).

У самцов с нокдауном гена *AGO2* обнаружен положительный эффект эноксацина в концентрациях 1, 10 и 50 мкг/мл в одной из повторностей (табл. 3, рис. 2). Также увеличение ПЖ при потреблении эноксацина наблюдали у мух с РНК-интерференцией *aub(2)* (при 0.5–50 мкг/мл вещества) и *piwi* (при 0.1–1 мкг/мл) (табл. 3, рис. 3). В перечисленных случаях медианная ПЖ была увеличена на 6–23 % ($p < 0.05$), а возраст 90 % смертности – на 5–23 % ($p < 0.05$). Эти данные указывают на то, что активность генов *AGO2*, *aub* и *piwi* у самцов не снижает эффект эноксацина по сравнению с линией дикого типа.

У самцов с нокдауном *AGO1*, *AGO3* и *aub(1)* эноксацин в изучаемых концентрациях либо имел менее выраженный и разнонаправленный эффект (между повторностями) на длительность жизни, либо воспроизводимо снижал медианную ПЖ на 3–13 % ($p < 0.05$) и возраст 90 % смертности на 5–17 % ($p < 0.05$). Данный результат говорит о возможном участии этих генов, отвечающих за биогенез и функционирование микроРНК и пивиРНК, в геропротекторном действии эноксацина.

У самок воспроизводимый положительный эффект эноксацина наблюдался только при концентрации 0.5 мкг/мл у дрозофил с нокдауном *aub(1)* ($p < 0.05$). В остальных генотипах эноксацин либо укорачивал жизнь мух, либо не оказывал воспроизводимого влияния на изучаемые параметры ПЖ. Наибольшее снижение медианной ПЖ на 6–21 % ($p < 0.05$) и возраста 90 % смертности на 9–19 % ($p < 0.05$) при применении эноксацина обнаружено у дрозофил с РНК-интерференцией гена *AGO1*.

В то же время у дрозофил без нокдауна генов *Argonaute* наблюдали снижение параметров ПЖ на 1–35 % ($p < 0.05$) во всех исследуемых концентрациях.

Эноксацин является индуктором факторов РНК-интерференции, который нацелен, в первую очередь, на механизм биогенеза микроРНК [21, 23]. В исследованиях на клеточных культурах продемонстрировано, что это вещество способно усиливать опосредованную микроРНК деградацию мРНК и способствует биогенезу микроРНК и эндогенных киРНК [23]. В частности, эноксацин улучшает

процессинг микроРНК путем связывания с TAR РНК-связывающим белком 2 (TRBP) [21, 27]. Также он вовлекает Dicer совместно с *AGO2* в процессинг предшественников микроРНК и способствует последующей загрузке регуляторных молекул в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC) [23].

Эноксацин является многообещающим средством для лечения некоторых заболеваний, в том числе связанных со старением. Он ингибирует рост многих типов раковых клеток *in vitro* и *in vivo*, включая остеосаркому [36], меланому [37], рак предстательной железы [26], поджелудочной железы [38], легкого [39], щитовидной железы [40], шейки матки [41]. Кроме того, это вещество останавливает прогрессирование аутоиммунного процесса в тканях желчевыводящих путей [42], а также уменьшает вызванное диетой (с высоким содержанием жиров 60 %) ожирение у мышей, нормализует уровень глюкозы в крови и снижает симптомы бокового амиотрофического склероза [43, 44]. Эноксацин имеет низкий уровень токсичности, поскольку избирательно блокирует рост раковых клеток, не затрагивая здоровые клетки [45], безопасен для людей и широко применяется для лечения бактериальных инфекций мочевыводящих путей. Тем не менее на мышах было показано, что эноксацин не влияет на микробиоту кишечника (на содержание бактерий и распределение типов бактерий в кале) [43]. Дополнительно он оказывает противовирусное действие через усиление РНК-интерференции некоторых патогенных молекул с помощью киРНК, вплоть до потенциальной активности против SARS-CoV-2 [46–48].

В исследовании на нематодах *Caenorhabditis elegans* было показано, что эноксацин в концентрации 100 мкг/мл способен увеличивать ПЖ [21, 49]. На особях *Drosophila melanogaster* линии дикого типа *Canton-S* мы также показали, что эноксацин в концентрациях 10–500 мкг/мл способен увеличивать медианную и максимальную ПЖ до 20 %. Тем не менее этот эффект не всегда воспроизводился между биологическими повторностями. Более того, мы изучили эффекты эноксацина на трансгенных дрозофилах (но без нокдауна генов *Argonaute*), содержащих конструкции *P{CaryP}attP2* и *P{CaryP}attP40* вместе с драйвером *da-GAL4*. У этих мух наблюдали снижение ПЖ на 1–35 %

Таблица 3

Параметры продолжительности жизни особей *Drosophila melanogaster* с нокадаун генов *Argonaute* при обработке энохацином

Table 3

Lifespan parameters of *Drosophila melanogaster* specimens with *Argonaute* gene knockdown upon enoxacin treatment

Генотип	Повторность	С _m	Самцы			Самки		
			М	90%	N	М	90%	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>GAL4-da>RNAi-AGO1</i>	1	Контроль	49	60	145	64	71	156
		0,1	46	57	142	70***	74*	154
		0,5	52**	63	148	67***	73	142
		1	52	61	149	65**	71	154
		5	53**	63	150	64	71	152
<i>GAL4-da>RNAi-AGO2</i>	1	Контроль	35	46	143	64	73	154
		0,1	35	49	153	63	72	150
		0,5	35	49	154	65	72	151
		1	35	46	152	63	72	152
		5	35	44	155	63	73	162
<i>GAL4-da>RNAi-AGO3</i>	1	Контроль	28	35	148	49	57	139
		0,1	24***	35*	151	43***	57	151
		0,5	26	37**	154	49	56	139
		1	27	40***	121	45	56	145
		5	29**	40	112	47	51*	148
<i>GAL4-da>RNAi-Aub (1)</i>	1	Контроль	49	60	150	63	73	153
		0,1	52***	64**	158	59	73	155
		0,5	49	63	156	64**	78*	152
		1	46	57	153	63	77	144
		5	49	64	154	63	73	147
<i>GAL4-da>RNAi-Aub (2)</i>	1	Контроль	42	53	148	71	78	144
		0,1	43	56	137	66***	74**	155
		0,5	49***	56	146	70	78	158
		1	45*	56	151	65***	74***	156
		5	49**	57	157	70	77*	156
<i>GAL4-da>RNAi-piwi</i>	1	Контроль	42	52	92	52	63	147
		0,1	48*	58*	92	52	64	112
		0,5	50***	57	93	54	63	118
		1	47*	64***	108	55*	66	117
		5	47***	61**	138	54	64	51
<i>Gal4-da > P{CaryP} attP40</i>	1	Контроль	70	78	161	70	78	159
		0,1	66**	77*	162	70*	78	168
		0,5	70	78	163	63	77	167
		1	67*	77	160	64	77	162
		5	65*	77*	162	67	77	155
<i>Gal4-da>P{CaryP}attP2</i>	1	Контроль	58	72	150	46	74	152
		0,1	53**	65*	150	37*	77	154
		0,5	55	72*	161	57	77	156
		1	58	72	153	53	78**	153
		5	53***	65***	155	74***	81***	150
<i>GAL4-da>RNAi-AGO1</i>	2	Контроль	52	64	158	71	78	163
		0,1	54	64	154	65**	78	156
		0,5	51	64	155	64***	71**	158
		1	47***	60**	159	57***	64**	155
		5	46***	60	156	56***	63**	158
		10	48***	60	156	57***	68*	159
		50	53	63	158	68	75	62

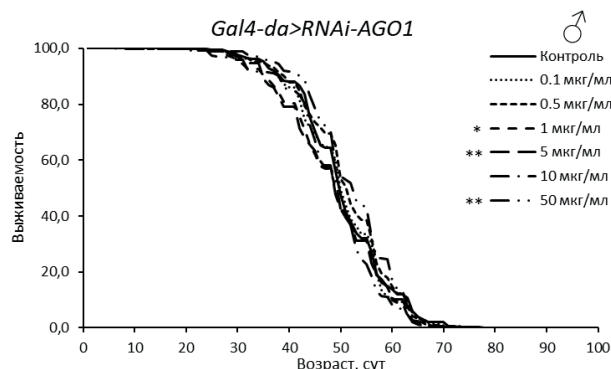
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>GAL4-da>RNAi-AGO2</i>	2	Контроль	35	44	151	73	78	140
		0,1	36	49	151	72	79	159
		0,5	36	44	154	70	78	154
		1	38*	48	150	70	77	155
		5	35	47	145	68***	77	164
		10	38	50*	151	67***	74	156
		50	37**	50**	153	71	79	156
<i>GAL4-da>RNAi-AGO3</i>	2	Контроль	37	46	86	52	64	149
		0,1	33***	42***	84	51**	60*	149
		0,5	34*	44	83	54	64	153
		1	36*	42*	127	52	61	158
		5	39	46	141	54	62***	164
		10	36***	40***	136	53**	60***	157
		50	36	44	147	49***	60***	152
<i>GAL4-da>RNAi-Aub (1)</i>	2	Контроль	64	74	152	71	81	157
		0,1	64	72	152	78***	86	155
		0,5	64	72	162	79***	86	155
		1	61	71	187	72	81	153
		5	60**	70***	159	71	82	144
		10	60**	69	148	71	82	157
		50	60***	68**	162	68	78	147
<i>GAL4-da>RNAi-Aub (2)</i>	2	Контроль	45	57	154	79	86	144
		0,1	45	58	149	79	86*	156
		0,5	46	58	165	78	86***	154
		1	49**	57	151	78	85***	157
		5	50***	61*	155	71***	78***	157
		10	47	60***	145	71***	82***	128
		50	47	60*	154	74***	82***	156
<i>GAL4-da>RNAi-piwi</i>	2	Контроль	47	61	73	63	72	116
		0,1	57*	65	80	61*	69	106
		0,5	53	62	76	60***	67***	81
		1	58***	68	72	60**	70*	95
		5	51	61	68	59**	70	124
		10	46	60	89	64	74	110
		50	50	60	100	63	69	148
<i>Gal4-da > P{CaryP} attP40</i>	2	Контроль	64	75		65	79	150
		0,1	57***	68***	156	57**	75*	163
		0,5	57***	70***	158	60	79	156
		1	60**	70	159	49***	77	142
		5	51***	68	154	49***	68***	152
		10	56***	67***	117	42***	67***	154
		50	57***	67***	152	60***	68***	156
<i>Gal4-da>P{CaryP}attP2</i>	2	Контроль	50	65	155	80	89	153
		0,1	51	64	157	78*	86*	138
		0,5	51	64	152	74***	86***	155
		1	44**	64	168	70***	83***	158
		5	47	64	186	56***	79***	152
		10	54	64	148	64***	76***	138
		50	48	64	161	67***	82***	160
<i>GAL4-da>RNAi-AGO1</i>	3	Контроль	49	60	157	67	78	142
		10	50	58	161	63**	74	153
		50	51**	63	164	66	74	160
<i>GAL4-da>RNAi-AGO2</i>	3	Контроль	31	44	158	59	73	149
		10	32	44	156	63	71	155
		50	32	44	159	65***	78*	159

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>GAL4-da>RNAi-AGO3</i>	3	Контроль	30	43	157	48	52	157
		10	27***	41*	157	43***	55	162
		50	27***	41*	161	49***	57*	160
<i>GAL4-da>RNAi-Aub (1)</i>	3	Контроль	65	78	160	78	94	160
		10	57***	69***	157	71***	85***	159
		50	57***	65***	161	78	87	154
<i>GAL4-da>RNAi-Aub (2)</i>	3	Контроль	44	51	159	67	78	160
		10	44*	56	159	63***	73	159
		50	44	53	157	70***	80**	156
<i>GAL4-da>RNAi-piwi</i>	3	Контроль	48	62	147	55	63	145
		10	50	60	160	55	63	154
		50	47	60	155	56	68*	167
<i>Gal4-da > P{CaryP} attP40</i>	3	Контроль	63	71	155	56	78	153
		10	56***	64***	157	51**	70**	153
		50	57***	64*	145	64	78	160
<i>Gal4-da>P{CaryP}attP2</i>	3	Контроль	53	65	161	78	91	147
		10	45***	57***	157	78***	81***	155
		50	49***	63**	160	80	88	160

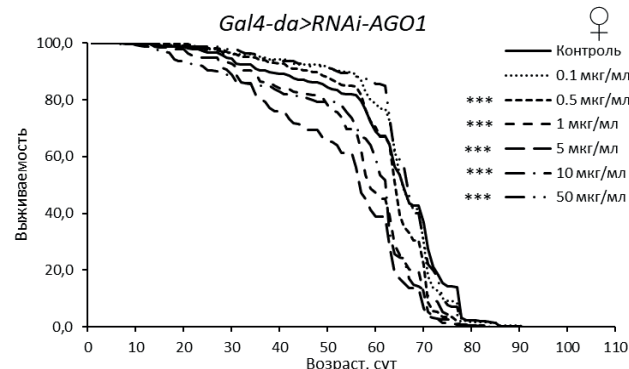
Примечания. C_m – концентрация эноксацина, мкг/мл; М – медианная ПЖ (сут); 90 % – возраст 90 % смертности (сут). N – количество особей в выборке. Условные обозначения. * – различия с контролем статистически значимы при $p < 0.05$; ** – различия с контролем статистически значимы при $p < 0.01$; *** – различия с контролем статистически значимы при $p < 0.001$, достоверность различий для М указана по критерию Гехана-Бреслоу-Вилкоксона с поправкой Бонферрони, достоверность различий для 90 % указана по тесту Ванг-Аллисона с поправкой Бонферрони.

Note. C_m – concentration of enoxacin $\mu\text{g/mL}$; M – median lifespan (days); 90 % – age of 90 % mortality (days); N – number of individuals in the sample. Symbols. * – differences with control are statistically significant at $p < 0.05$; ** – differences with control are statistically significant at $p < 0.01$; *** – differences with control are statistically significant at $p < 0.001$, the significance of differences for M is indicated by the Gehan-Breslow Wilcoxon test with Bonferroni correction, the significance of differences for 90 % is indicated by the Wang-Allison test with Bonferroni correction.

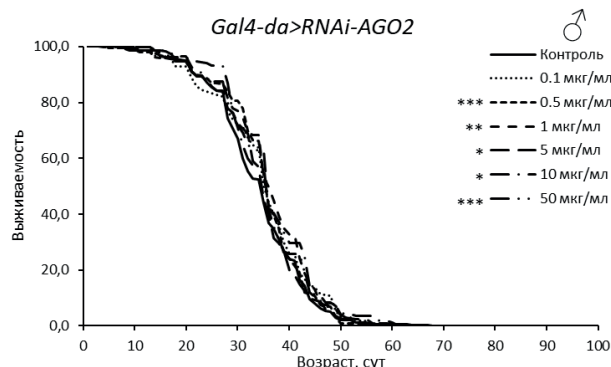
А



Б



В



Г

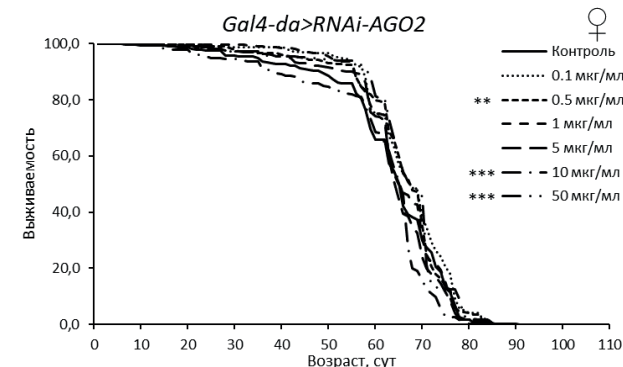


Рисунок 2. Кривые выживаемости особей *Drosophila melanogaster* с нокадаун генов подсемейства *Argonaute* при обработке эноксацином.

Условные обозначения. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ – критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Бонферрони.

Figure 2. Survival curves of *Drosophila melanogaster* individuals with *Argonaute* subfamily gene knockdown treated with enoxacin.

Symbols. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ – Kolmogorov-Smirnov test with Bonferroni correction.

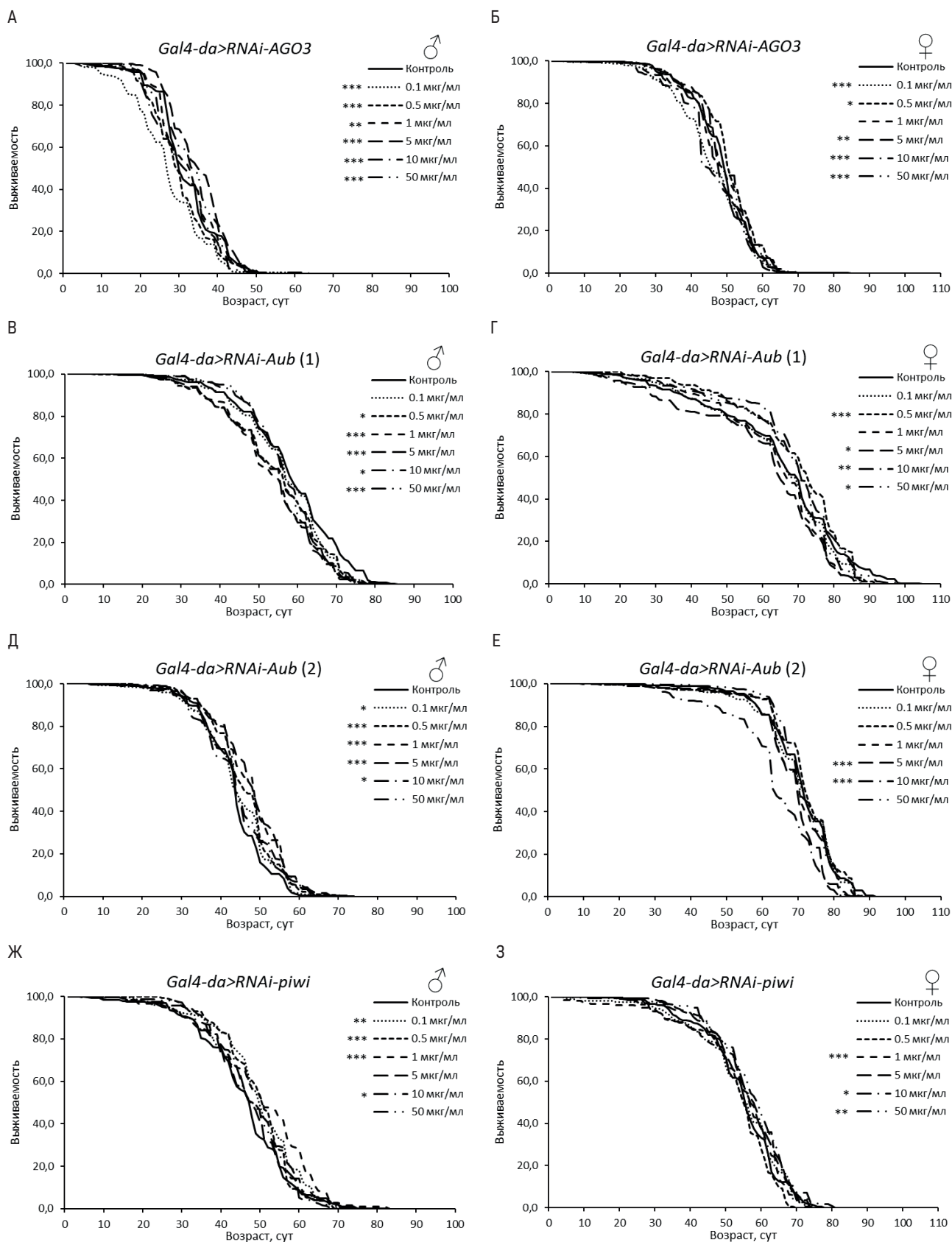


Рисунок 3. Кривые выживаемости особей *Drosophila melanogaster* с нокадаун генов подсемейства *PIWI* при обработке эноксацином. Условные обозначения. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ – критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Бонферрони.

Figure 3. Survival curves of *Drosophila melanogaster* individuals with *PIWI* subfamily gene knockdown treated with enoxacin.

Symbols. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ – Kolmogorov-Smirnov test with Bonferroni correction.

при всех концентрациях индуктора РНК-интерференции. Это говорит о том, что действие эноксацина на старение и ПЖ организма может зависеть от комплекса внешних и внутренних факторов, и требуется детальное изучение лежащих в его основе механизмов.

Согласно результатам работы на нематоде, эноксацин действует на продолжительность жизни и старение через пути митогормезиса и SKN-1/Nrf2, снижая при этом уровень miR-34-5p [21, 49]. Также в качестве мишени данного соединения у нематод описан РНК-специфическая аденозиндеаминаза (ADAR). При утрате функции ADAR у червей исчезал положительный эффект применения эноксацина [49]. Тем не менее, ввиду специфики организации аппарата биогенеза малых РНК у червей, до конца неясно, связан ли механизм действия эноксацина только с микроРНК, либо он также опосредован функционированием киРНК и пивиРНК.

У *Drosophila melanogaster* есть пять генов семейства *Argonaute*, относящиеся к двум подсемействам – *Argonaute* (*AGO1*, *AGO2*) и *PIWI* (*AGO3*, *aub*, *piwi*), которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов и транспозонов. Мы оценили вклад конкретных генов *Argonaute*, специфичных для разных типов малых РНК молекул, в эффект эноксацина на длительность жизни дрозофил. Ген *AGO1* повсеместно экспрессируется в ходе развития, его белок обеспечивает активность связывания микроРНК, регулирует экспрессию генов, подавляя трансляцию [50]. *AGO2* также повсеместно экспрессируется, а его белок выполняет функцию защиты от транспозонов и вирусов путем связывания с киРНК и участвует в формировании комплекса RISC [51]. Белки подсемейства *PIWI* (*AGO3*, *Aub*, *piwi*) необходимы для репрессии транспозонов зародышевой линии, однако ген *piwi* экспрессируется также в соматических клетках гонад дрозофилы [50–52].

В данном исследовании мы обнаружили, что у особей *Drosophila melanogaster* с нокаутом гена *AGO1* эноксацин имел либо отрицательный, либо слабый положительный эффект на ПЖ. Полученный результат указывает на вклад механизма биогенеза микроРНК в спектр биологических активностей этого соединения, что согласуется с указанными выше литературными данными, полученными на клеточных культурах и нематодах.

Дрозофилы с РНК-интерференцией гена *AGO2* реагировали на эноксацин схожим образом с линией дикого типа *Canton-S*. Эноксацин оказывал либо положительное действие, либо не вызывая статистически значимых изменений ПЖ. По-видимому, механизм биогенеза киРНК в меньшей степени определяет геропротекторную активность данного вещества, что согласуется с результатами анализа, проведенного на нематодах [49].

Особь с нокаутом генов подсемейства *PIWI* демонстрировали неожиданные эффекты эноксацина на ПЖ. В ряде случаев эноксацин вызывал снижение ПЖ у дрозофил с нокаутом *AGO3*, *aub* и *piwi*, что может указывать на вклад пивиРНК и генов *PIWI* в эффекты эноксацина и детерминирование жизнеспособности взрослого организма в целом. Этот вопрос требует детального изучения. В первую очередь, в связи с тем, что в настоящее время предполагается, что решающую роль пивиРНК имеет в за-

родышевой линии и половых клетках [53, 54]. Тем не менее, в работе на раковых клетках человека было показано, что эноксацин может восстанавливать активность PIWIL3 (представитель подсемейства белков PIWI, обеспечивающих выработку пивиРНК) через микроРНК [28].

Источники и литература / References

1. Yao, Q. The roles of microRNAs in epigenetic regulation / Q. Yao, Y. Chen, X. Zhou // *Curr Opin Chem Biol.* – 2019. – Vol. 51. – P. 11-17.
2. Yang, J. H. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging / J. H. Yang, M. Hayano, P. T. Griffin [et al.] // *Cell.* – 2023. – Vol. 186, № 2. – P. 305-326.e27.
3. Sen, P. Epigenetic mechanisms of longevity and aging / P. Sen, P. P. Shah, R. Nativio [et al.] // *Cell.* – 2016. – Vol. 166, № 4. – P. 822-839.
4. Huang, X. A. A major epigenetic programming mechanism guided by piRNAs / X. A. Huang, H. Yin, S. Sweeney [et al.] // *Dev Cell.* – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 502-516.
5. Duempelmann, L. Small RNAs in the transgenerational inheritance of epigenetic information / L. Duempelmann, M. Skribbe, M. Bühler // *Trends Genet.* – 2020. – Vol. 36, № 3. – P. 203-214.
6. Sankrityayan, H. Diabetic nephropathy: The regulatory interplay between epigenetics and microRNAs / H. Sankrityayan, Y. A. Kulkarni, A. B. Gaikwad // *Pharmacol Res.* – 2019. – Vol. 141. – P. 574-585.
7. Iorio, M.V. Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: an intricate network / M. V. Iorio, C. Piovano, C. M. Croce // *Biochim Biophys Acta.* – 2010. – Vol. 1799, № 10-12. – P. 694-701.
8. Moazed, D. Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence / D. Moazed // *Nature.* – 2009. – Vol. 457, № 7228. – P. 413-420.
9. Peters, L. Argonaute proteins: mediators of RNA silencing / L. Peters, G. Meister // *Mol Cell.* – 2007. – Vol. 26, № 5. – P. 611-623.
10. Jia, D. D. The regulatory function of piRNA/PIWI complex in cancer and other human diseases: The role of DNA methylation / D. D. Jia, H. Jiang, Y. F. Zhang [et al.] // *Int J Biol Sci.* – 2022. – Vol. 18, № 8. – P. 3358-3373.
11. Kim, V.N. Biogenesis of small RNAs in animals / V.N. Kim, J. Han, M.C. Siomi // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 126-139.
12. Proshkina, E. N. Genome-Protecting Compounds as Potential Geroprotectors / E. N. Proshkina, M. V. Shaposhnikov, A. A. Moskalov // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 12. – P. 4484.
13. Memari, F. Epigenetics and Epi-miRNAs: Potential markers/therapeutics in leukemia / F. Memari, Z. Joneidi, B. Taheri [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – Vol. 106. – P. 1668-1677.
14. Cheng, Y. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials / Y. Cheng, C. He, M. Wang [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2019. – Vol. 4. – P. 62.

15. Audia, J. E. Histone modifications and cancer / J. E. Audia, R. M. Campbell // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. a019521.
16. Yang, X. Targeting DNA methylation for epigenetic therapy / X. Yang, F. Lay, H. Han [et al.] // Trends Pharmacol Sci. – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 536–546.
17. Siklos, M. Therapeutic targeting of chromatin: status and opportunities / M. Siklos, S. Kubicek // FEBS J. – 2022. – Vol. 289, № 5. – P. 1276–1301.
18. Morera, L. Targeting histone methyltransferases and demethylases in clinical trials for cancer therapy / L. Morera, M. Lübbert, M. Jung // Clin Epigenetics. – 2016. – Vol. 8. – P. 57.
19. Dai, E. Epigenetic modulation of antitumor immunity for improved cancer immunotherapy / E. Dai, Z. Zhu, S. Wahed [et al.] // Mol Cancer. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 171.
20. Cao, J. Cancer epigenetics, tumor immunity, and immunotherapy / J. Cao, Q. Yan // Trends Cancer. – 2020. – Vol. 6, № 7. – P. 580–592.
21. Felicetti, T. Modulating microRNA processing: enoxacin, the progenitor of a new class of drugs / T. Felicetti, V. Cecchetti, G. Manfroni // J Med Chem. – 2020. – Vol. 63, № 21. – P. 12275–12289.
22. Zhang, S. Targeting microRNAs with small molecules: from dream to reality / S. Zhang, L. Chen, E. J. Jung [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 87, № 6. – P. 754–758.
23. Shan, G. A small molecule enhances RNA interference and promotes microRNA processing / G. Shan, Y. Li, J. Zhang [et al.] // Nat Biotechnol. – 2008. – Vol. 26, № 8. – P. 933–940.
24. Zhao, R. Designing strategies of small-molecule compounds for modulating non-coding RNAs in cancer therapy / R. Zhao, J. Fu, L. Zhu [et al.] // J Hematol Oncol. – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 14.
25. Wang, K. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases / K. Wang, H. Liu, Q. Hu [et al.] // Signal Transduct Target Ther. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 374.
26. Sousa, E. Enoxacin inhibits growth of prostate cancer cells and effectively restores microRNA processing / E. Sousa, I. Graca, T. Baptista [et al.] // Epigenetics. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 548–558.
27. Melo, S.A. Small molecule enoxacin is a cancer-specific growth inhibitor that acts by enhancing TAR RNA-binding protein 2-mediated microRNA processing / S. A. Melo, A. Villanueva, C. Moutinho [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 4394–4399.
28. Abell, N. S. Click quantitative mass spectrometry identifies PIWIL3 as a mechanistic target of RNA interference activator enoxacin in cancer cells / N. S. Abell, M. Mercado, T. Caneque [et al.] // J Am Chem Soc. – 2017. – Vol. 139, № 4. – P. 1400–1403.
29. Marco, A. Regulatory RNAs in the light of *Drosophila* genomics / A. Marco // Brief Funct Genomics. – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 356–365.
30. Xia, B. Transgenerational programming of longevity and reproduction by post-eclosion dietary manipulation in *Drosophila* / B. Xia, J.S. de Belle // Aging. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 1115–1134.
31. Hilton, J. F. An algorithm for conducting exact Smirnov tests / J. F. Hilton, C. R. Mehta, N. R. Patel // Computational Statistics & Data Analysis. – 1994. – Vol. 17, № 4. – P. 351–361.
32. Martinez, R. L. A pretest for choosing between logrank and wilcoxon tests in the two-sample problem / R. L. M. C. Martinez, J. D. Naranjo // Metron. – 2012. – Vol. 68, № 2. – P. 111–125.
33. Wang, C. Statistical methods for testing effects on «maximum lifespan» / C. Wang, Q. Li, D. T. Redden [et al.] // Mech Ageing Dev. – 2004. – Vol. 125, № 9. – P. 629–632.
34. Armstrong, R.A. When to use the Bonferroni correction / R.A. Armstrong // Ophthalmic and Physiological Optics. – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 502–508.
35. Han, S. K. OASIS 2: online application for survival analysis 2 with features for the analysis of maximal lifespan and healthspan in aging research / S. K. Han, D. Lee, H. Lee [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 35. – P. 56147–56152.
36. Luo, X. Enoxacin inhibits proliferation and invasion of human osteosarcoma cells and reduces bone tumour volume in a murine xenograft model / X. Luo, X. Liu, Q. Tao [et al.] // Oncol Lett. – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 1400–1408.
37. Valianatos, G. A small molecule drug promoting miRNA processing induces alternative splicing of MdmX transcript and rescues p53 activity in human cancer cells overexpressing MdmX protein / G. Valianatos, B. Valcikova, K. Growkova [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0185801.
38. Nishi, K. Enoxacin with UVA irradiation induces apoptosis in the AsPC1 human pancreatic cancer cell line through ROS generation / K. Nishi, M. Kato, S. Sakurai [et al.] // Anticancer Res. – 2017. – Vol. 37, № 11. – P. 6211–6214.
39. Cao, S. RNA helicase DHX9 may be a therapeutic target in lung cancer and inhibited by enoxacin / S. Cao, R. Sun, W. Wang [et al.] // Am J Transl Res. – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 674–682.
40. Ramirez-Moya, J. Impaired microRNA processing by DICER1 downregulation endows thyroid cancer with increased aggressiveness / J. Ramirez-Moya, L. Wert-Lamas, G. Riesco-Eizaguirre [et al.] // Oncogene. – 2019. – Vol. 38, № 27. – P. 5486–5499.
41. McDonnell, A. M. Enoxacin and epigallocatechin gallate (EGCG) act synergistically to inhibit the growth of cervical cancer cells in culture / A. M. McDonnell, H. M. Pyles, E. S. Diaz-Cruz [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24, № 8. – P. 1580.
42. Itoh, A. Enoxacin up-regulates microRNA biogenesis and down-regulates cytotoxic CD8 T-cell function in autoimmune cholangitis / A. Itoh, D. Adams, W. Huang [et al.] // Hepatology. – 2021. – Vol. 74, № 2. – P. 835–846.
43. Rocha, A. L. Enoxacin induces oxidative metabolism and mitigates obesity by regulating adipose tissue miRNA expression / A. L. Rocha, T. I. de Lima, G. P. de Souza [et al.] // Sci Adv. – 2020. – Vol. 6, № 49. – P. eabc6250.
44. Emde, A. Dysregulated miRNA biogenesis downstream of cellular stress and ALS-causing mutations: a new mech-

- anism for ALS / A. Emde, C. Eitan, L. L. Liou [et al.] // *EMBO J.* – 2015. – Vol. 34, № 21. – P. 2633–2651.
45. McDonnell, A. M. Enoxacin and epigallocatechin gallate (EGCG) act synergistically to inhibit the growth of cervical cancer cells in culture / A. M. McDonnell, H. M. Pyles, E. S. Diaz-Cruz [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, № 8. – P. 1580.
 46. Xu, Y.P. Zika virus infection induces RNAi-mediated antiviral immunity in human neural progenitors and brain organoids / Y.P. Xu, Y. Qiu, B. Zhang [et al.] // *Cell Res.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 265–273.
 47. Ahmadi, A. In silico analysis suggests the RNAi-enhancing antibiotic enoxacin as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 infection / A. Ahmadi, S. Moradi // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, №1. – P. 10271.
 48. Lyu, B. Enoxacin shows broad-spectrum antiviral activity against diverse viruses by enhancing antiviral RNA interference in insects / B. Lyu, C. Wang, Y. Bie [et al.] // *J Virol.* – 2022. – Vol. 96, № 4. – P. e0177821.
 49. Pinto, S. Enoxacin extends lifespan of *C. elegans* by inhibiting miR-34-5p and promoting mitohormesis / S. Pinto, V. N. Sato, E. A. De-Souza [et al.] // *Redox Biol.* – 2018. – Vol.18. – P. 84–92.
 50. Lewis, S.H. Duplication and diversification of Dipteran *Argonaute* genes, and the evolutionary divergence of piwi and Aubergine / S. H. Lewis, H. Salmela, D. J. Obbard // *Genome Biol Evol.* – 2016. – Vol. 8, №3. – P. 507–518.
 51. Malone, C.D. Specialized piRNA pathways act in germline and somatic tissues of the *Drosophila* ovary / C.D. Malone, J. Brennecke, M. Dus [et al.] // *Cell.* – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 522–535.
 52. Nishida, K.M. Gene silencing mechanisms mediated by Aubergine piRNA complexes in *Drosophila* male gonad / K. M. Nishida, K. Saito, T. Mori [et al.] // *RNA.* – 2007. – Vol. 13, № 11. – P. 1911–1922.
 53. Perera, B. P. U. Somatic expression of piRNA and associated machinery in the mouse identifies short, tissue-specific piRNA / B. P. U. Perera, Z. T. Tsai, M. L. Colwell [et al.] // *Epigenetics.* – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. 504–521.
 54. Story, B. Defining the expression of piRNA and transposable elements in *Drosophila* ovarian germline stem cells and somatic support cells / B. Story, X. Ma, K. Ishihara [et al.] // *Life Sci Alliance.* – 2019. – Vol. 2, № 5. – P. e201800211.

Благодарность (госзадание)

Исследования выполнены в рамках государственного задания по теме «Генетические и функциональные исследования эффектов геропротекторных интервенций на модели *Drosophila melanogaster*» N 122040600022-1.

Информация об авторах:

Пакшина Наталья Ришатовна – младший научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Scopus Author ID 57222155424, <https://orcid.org/0000-0003-2076-0755> (167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: pakshina.n.r@ib.komisc.ru).

Яковлева Дарья Викторовна – младший научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Scopus Author ID 57200146543, <https://orcid.org/0000-0001-6472-3126> (167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: dashka-konst@yandex.ru).

Уляшева Наталия Сергеевна – младший научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Scopus Author ID 57221866830, <https://orcid.org/0000-0002-3326-055X> (167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: uliasheva.n.s@ib.komisc.ru).

Прошкина Екатерина Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Scopus Author ID 56801009300, <https://orcid.org/0000-0003-4558-1796> (167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: proshkina.e.n@ib.komisc.ru).

Москалев Алексей Александрович – доктор биологических наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН ((167000, Российская Федерация, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru); ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта; Scopus Author ID 7003730453, <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633> (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru).

About the authors:

Natalya R. Pakshina – Junior Researcher, Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID 57222155424, <https://orcid.org/0000-0003-2076-0755> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the

Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: pakshina.n.r@ib.komisc.ru).

Daria V. Yakovleva – Junior Researcher, Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID 57200146543, <https://orcid.org/0000-0001-6472-3126> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: dashka-konst@yandex.ru).

Ekaterina N. Proshkina – Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher, Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID 56801009300, <https://orcid.org/0000-0003-4558-1796> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: proshkina.e.n@ib.komisc.ru).

Natalia S. Ulyasheva – Junior Researcher, Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID 57221866830, <https://orcid.org/0000-0002-3326-055X> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: uliasheva.n.s@ib.komisc.ru).

Alexey A. Moskalev – Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Biology), Head of the Laboratory of Geroprotective and Radioprotective Technologies, Institute of Biology FRC Komi SC UB RAS; Scopus Author ID:7003730453; <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633> (Institute of Biology, Federal Research Centre Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 28 Kommunisticheskaya st., 167982 Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru).

Для цитирования:

Пакшина, Н. Р. Роль генов семейства *Argonaute* в эффектах активатора РНК-интерференции эноксацина на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* / Н. Р. Пакшина, Д. В. Яковлева, Н. С. Уляшева, Е. Н. Прошкина, А. А. Москалев // Известия Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. Серия «Экспериментальная биология и экология». – 2023. – № 6 (64). – С. 103–114.

For citation:

Pakshina, N. R. Rol' genov semeystva *Argonaute* v effektah aktivatora RNK-interferencii enoksacina na prodolzhitel'nost' zhizni *Drosophila melanogaster* [The role of genes of the *Argonaute* family in the effects of the RNA interference activator enoxacin on the lifespan of *Drosophila melanogaster*] / N. R. Pakshina, D. V. Yakovleva, N. S. Ulyasheva, E. N. Proshkina, A. A. Moskalev // Proceedings of the Komi Science Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. Series "Experimental Biology and Ecology". – 2023. – № 6 (64). – P. 103–114.

Дата поступления статьи: 17.08.2023

Прошла рецензирование: 04.09.2023

Принято решение о публикации: 07.09.2023

Received: 17.08.2023

Reviewed: 04.09.2023

Accepted: 07.09.2023