

## БЛАГОДАТНЫЕ ВОДЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ

Адриана М. Ванг, Дэниэл Е.Л. Промыслов, Мэтт Кэберлен

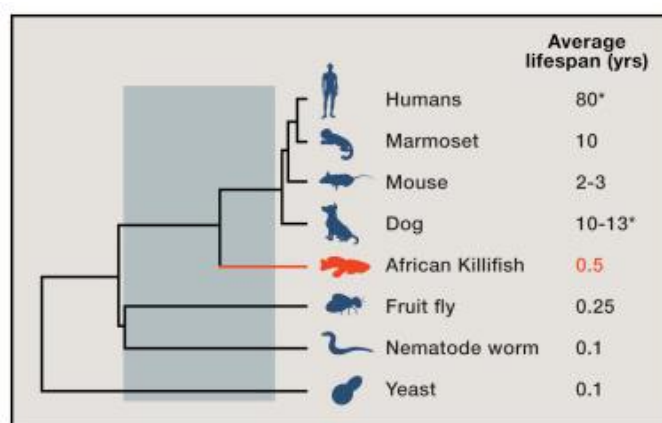
За последние десятилетия в биологии процесса старения было сделано невероятно много открытий, основанных на исследованиях, большинство из которых проводились с использованием стандартных модельных организмов: почкующихся дрожжей, круглых червей, мушек-дрозофил и мышей. Однако опираясь практически лишь на один модельный организм из класса позвоночных и сосредотачивая внимание только на лабораторных животных, ученые относительно плохо осознают, насколько достоверно можно переносить результаты с модельных организмов на других животных, окружающую среду и, в итоге, на человека. Данная ситуация привела к росту понимания о необходимости инновационных инструментов и подходов. В текущем выпуске Cell И. Харел и др. (2015) описывают подобный новый инструмент: короткоживущую африканскую рыбку *Nothobranchius furzeri*. Сейчас наступает период, когда новые модельные организмы и подходы дают возможность глубоко проанализировать налаженные механизмы старения и преодолеть сложность переноса результатов исследований с опытных животных на людей.

Во многих отношениях, африканские нотобранхи сочетают в себе одни из лучших характеристик основных модельных систем в одном животном. С продолжительностью жизни в 4-6 месяцев, что можно сравнить с лучшими из беспозвоночных модельных организмов, африканские рыбки - самые короткоживущие позвоночные животные, которые легко и относительно дешево могут быть выращены в лабораторных условиях. Естественно укороченный срок жизни предоставляет уникальную возможность для изучения смертности, физиологии и заболеваний, связанных со старением, у позвоночного подопытного животного с кровью, костями и приспособляющейся иммунной системой. Нотобранхи обладают многими зависящими от возраста фенотипами и патологиями, в т.ч. снижением деторождаемости, атрофией скелетной мускулатуры, уменьшением познавательной способности и раком (Ди Чикко и др., 2011, Гартман и др., 2009, Терзибаси и др., 2009), и даже имеют теломеры, которые схожи с человеческими длиной и процессом нарастающего уменьшения. Исследователи получают результаты как от исследований скрещенного в лаборатории близкородственного потомства, так и от пойманных в дикой среде штаммов данного вида, создавая полезный инструмент для генетического картирования и сравнительной геномики исследований, наряду с коротким жизненным циклом, большим потомством и простотой введения лекарственных средств в организм. Все это способствует тому, что эта модель становится идеальной для высокоэффективного наблюдения за воздействием лекарств.

До настоящего времени исследования с использованием данной развивающейся модели были ограничены ввиду недостатка знаний о последовательности генов и генетических инструментов для воздействия на генные функции и их выражение. В своей работе И. Харел и др. (2015) использовал впервые обнаруженную совокупность генов для создания генома с полной последовательностью и снабженных комментариями наряду с технологией CRISPR/Cas9, чтобы создать мутированные аллели для 13 различных генов, связанных со старением. Доказывая принцип, исследователи в своей работе сосредоточились на белковой субъединице - теломеразе (TERT) как модели истощения теломер. Сосредоточиваясь на каталитическом домене теломеразы, исследователи смогли создать мутированный организм с отсутствием функции потери теломеразы, что сказалось на укорачивании теломеры, снижении способности к деторождению и недостатках в других пролиферативных тканях, таких как кровь и кишечник. Подобных результатов авторы сумели достичь за 2 месяца, тогда как такие же опыты на мышах занимают

несколько поколений (Rudolph и соавт., 1999), на рыбках данио - 6-8 месяцев (Anchelin и др., 2013), создав самую быструю модель позвоночных животных с укороченными теломерами и надежно закрепив натобронхов в качестве перспективной и легко управляемой платформы для исследования старения у позвоночных.

Как показано на рисунке 1, африканские натобранхи заполняют важный эволюционный разрыв в модели старения между млекопитающими, чей геном разошелся с человеческим 40-90 миллионов лет назад, и беспозвоночными, которые стали отличаться от человека 900 или даже более миллиона лет назад. Сравнительные биологические подходы, основанные исключительно на долгоживущих моделях, таких как голый землячок и некоторые виды моллюсков, также, несомненно, играют важную роль в дальнейшем развитии исследований. В то же время, сегодня появляются два других вида, которые могут оказаться ключевыми в переносе результатов исследований старения на человека.



**Рисунок 1.**

*Эволюционные отношения между человеком и организмами, наиболее часто используемыми в исследовании старения.*

*Показана приблизительная средняя продолжительность жизни для каждого организма. Средняя продолжительность жизни у африканской рыбки *Nothobranchius furzeri* (И. Харел и др, 2015) сравнима с беспозвоночными модельными организмами, в то же время рыбка наиболее близка к человеку. Предки человека и рыбки разошлись в эволюционном развитии примерно 400 млн лет назад (красная линия). Таким образом, натобранхи заполняют разрыв (серый прямоугольник) между модельными организмами-млекопитающими, которые отделились от генома человека около 100 млн лет назад и беспозвоночными модельными организмами, отделившимися от человеческого генома приблизительно 900 млн лет назад. Звездочка (\*) обозначает общую среду между человеком и собакой.*