

# Влияние селективных препаратов, модулирующих ответ на повреждение ДНК, на радиостойчивость *Drosophila melanogaster*

Н.С. Уляшева<sup>1</sup>, Е.Н. Прошкина<sup>1</sup>,  
М.В. Шапошников<sup>1</sup>, А.А. Москалев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,  
г. Сыктывкар

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,  
г. Москва

uliasheva.n.s@ib.komisc.ru  
proshkina.e.n@ib.komisc.ru  
shaposhnikov@ib.komisc.ru  
amoskalev@ib.komisc.ru

## Аннотация

Поиск препаратов, влияющих на радиостойчивость организма, является актуальной задачей радиобиологии и медицины. На модели *Drosophila melanogaster* впервые изучены эффекты ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646 на устойчивость к  $\gamma$ -облучению в дозах 120 и 800 Гр, а также на уровень повреждений ДНК и эффективность репарации ДНК. Результаты исследования свидетельствуют о повышении радиочувствительности мух после добавления всех четырех селективных препаратов в питательную среду в молодом и зрелом возрасте. Медианная и максимальная выживаемость после обработки веществами была снижена до 50 % ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, KN-93 и UNC-0646 усугубляли радиоиндуцированное повреждение ДНК у самцов, но приводили к умеренному защитному эффекту у самок. В то же время обнаружено защитное действие эноксацина от повреждения ДНК у самцов. Влияние изучаемых препаратов на выживаемость дрозофил можно связать с периодом употребления фармакологических соединений, количеством их поступления в организм самцов и самок, выбранными дозами и режимами облучения.

## Ключевые слова:

$\gamma$ -излучение, ретиноевая кислота, эноксацин, KN-93, UNC-0646, *Drosophila melanogaster*

## Введение

На протяжении всей жизни организмы подвергаются действию негативных факторов среды, которые способны оказывать повреждающее воздействие на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях. Особый интерес среди них вызывают ионизирующие излучения из-за их высокой токсичности, нелинейности действия, наличия отдаленных и системных эффектов. Ионизирующие излучения приводят к повреждениям ДНК, обра-

# Effect of selective drugs that modulate the response to DNA damage on the radioresistance of *Drosophila melanogaster*

N.S. Ulyasheva<sup>1</sup>, E.N. Proshkina<sup>1</sup>,  
M.V. Shaposhnikov<sup>1</sup>, A.A. Moskalev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biology, Federal Research Centre, Komi Scientific Centre, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Syktyvkar

<sup>2</sup> Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow

uliasheva.n.s@ib.komisc.ru  
proshkina.e.n@ib.komisc.ru  
shaposhnikov@ib.komisc.ru  
amoskalev@ib.komisc.ru

## Abstract

The search for drugs that affect the radioresistance of an organism is an urgent task of radiobiology and medicine. The effects of retinoic acid, enoxacin, KN-93, and UNC-0646 on resistance to  $\gamma$ -irradiation at doses of 120 and 800 Gy, as well as on the level of DNA damage and the efficiency of DNA repair were studied for the first time using the *Drosophila melanogaster* model. The results of the study indicate an increase in the radiosensitivity of flies after the addition of all four selective drugs to the medium at a young and mature age. Median and maximum survival after substance treatment was reduced to 50% ( $p < 0.0001$ ). In addition, KN-93 and UNC-0646 exacerbated radioinduced DNA damage in males, but resulted in a moderate protective effect in females. At the same time, a protective effect of enoxacin against DNA damage was found in males. The influence of the studied drugs on the survival of *Drosophila* can be associated with the period of use of pharmacological compounds, the amount of their intake into an organism of males and females, the selected doses and irradiation regimens.

## Keywords:

$\gamma$ -radiation, retinoic acid, enoxacin, KN-93, UNC-0646, *Drosophila melanogaster*

зованию промежуточных продуктов репарации, мутациям, провоцируют выработку свободных радикалов [1, 2]. В результате воздействия радиации возникают нестабильность генома и эпигенетические изменения в клетках организма [3]. Накапливающиеся повреждения и нарушение работы генома приводят к истощению физиологических функций тканей и органов, резкому ухудшению состояния здоровья, преждевременной гибели организма. Поэтому поиск

средств, повышающих радиоустойчивость организма, является актуальной задачей радиобиологии и медицины [4, 5].

Ионизирующие излучения проявляют выраженную генотоксическую активность, поэтому в работе мы сконцентрировали внимание на веществах, способных модулировать ответ на повреждение ДНК и репарацию ДНК [6]. Выбранные нами соединения (ретиноевая кислота, эноксацин, KN-93 и UNC-0646) удовлетворяли следующим критериям: 1) являются селективными препаратами, нацеленными на конкретные мишени в клетке; 2) связаны с ответом на повреждение ДНК; 3) не идентифицированы как вещества, вызывающие повреждение ДНК. Стоит отметить, что все четыре препарата нацелены на эпигенетические мишени, за счет чего способны влиять на интересующие нас механизмы. Эноксацин участвует в регуляции биогенеза и функционирования микроРНК (в том числе *miR-34a*), связанных с ответом на повреждение ДНК [7]. Соединение KN-93 является синтетическим ингибитором СаМК-II и влияет на активность регуляторов клеточного цикла [8–10]. Мощным селективным ингибитором метилтрансферазы G9a выступает UNC-0646 [11]. Механизм его действия включает изменение метилирования гистонов, участвующих в регуляции активности генов ответа на повреждение ДНК, и рекрутирование белков репарации ДНК к поврежденным участкам [12]. Ретиноевая кислота влияет на несколько мишеней в клетке и также способствует эпигенетическим изменениям. В частности, регулирует уровень метилирования ДНК, модификации гистонов, формирование комплексов с белками Polycomb, активность транскрипционных факторов. Она может усиливать репрессивную структуру гетерохроматина, обеспечивая защиту генетического материала [13].

Мы предположили, что ретиноевая кислота, эноксацин, KN-93 и UNC-0646 могут усилить ответ на повреждение ДНК и репарацию ДНК и за счет этого повысить сопротивляемость организма к генотоксическим воздействиям. Для проверки выдвинутой гипотезы изучили влияние данных веществ на устойчивость плодовых мушек *Drosophila melanogaster* к острому  $\gamma$ -излучению.

## Материалы и методы

**Линия *Drosophila melanogaster* и условия содержания.** Исследование проводили на мухах линии дикого типа *Canton-S* (#64349), полученной из дрозофилиного центра Университета Индианы (Блумингтон, США). Для каждого варианта эксперимента отбирали по 120–150 особей каждого пола в течение 24 ч после вылупления имаго. Условия содержания дрозофил были такими же, как в наших предыдущих работах [14,15].

**Обработка исследуемыми веществами.** В течение первых 15 или 33 сут жизни мушек на поверхность питательной среды наносили по 30 мкл контрольного вещества 0.2 % DMSO (D2650, Sigma-Aldrich, США) или одного из исследуемых веществ. Использовали растворы следующих препаратов в 0.2 % DMSO: 500 мкМ ретиноевой кислоты (R2625, Sigma-Aldrich, США), 100 мкМ эноксацина (94426, Sigma-Aldrich, США), 0,1 мкМ KN-93 (K1385, Sigma-Aldrich, США), 100 мкМ UNC-0646 (SML0633, Sigma-Aldrich, США).

**Условия облучения.** В возрасте 15 или 33 сут дрозофил облучали в дозах 120 Гр (в течение 2 ч 42 мин) и 800 Гр (в течение 18 ч) с использованием  $\gamma$ -источника с Cs-137 «Исследователь» (СССР); мощность дозы составляла 0.74 Гр/мин. Доза 120 Гр выбрана как уменьшенная в 10 раз доза 50 % летальности (LD50) [14], и доза 800 Гр, так как она значительно снижает выживаемость без острого летального эффекта. После облучения мух помещали на стандартную питательную среду, без добавления препаратов.

**Анализ выживаемости.** Оценку выживаемости и статистическую обработку данных выполняли по методике, описанной ранее [15, 16]. Эксперимент проводили в трех независимых биологических повторностях.

**Оценка уровня повреждений ДНК.** Для оценки уровня повреждения ДНК применяли метод ПЦР «в реальном времени» и методики, описанные в статьях [17, 18], с модификациями. Для эксперимента использовали целые тела дрозофил в возрасте 15 сут. Для каждого варианта отбирали 10 особей каждого пола, которых предварительно содержали на среде с 0.2 % DMSO (контроль) или исследуемыми веществами. Оценку уровня повреждений ДНК особей осуществляли в трех вариантах: (1) нормальные условия (без острого  $\gamma$ -облучения, с добавлением в питательную среду ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646); (2) сразу после воздействия  $\gamma$ -облучения в дозе 800 Гр (18 ч); (3) через 24 ч после окончания облучения. Для выделения ДНК использовали набор GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, США). Для приготовления раствора ПЦР применяли Encyclo Polymerase Kit, SYBR Green I, dNTP Mix (Evrogen, Россия) и праймеры для ядерной ДНК (для фрагментов длиной 10.3 тыс. пар оснований (далее – т.п.о.) и 152 пары оснований (далее – п.о.)) [17]. Реакцию ставили в трех повторностях. ПЦР проводили с помощью прибора CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США), согласно методике, представленной в статье [17]. На основании полученных данных рассчитывали уровень повреждений ДНК (количество повреждений на 10 т.п.о. ДНК) [18]. Достоверность различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

## Результаты и их обсуждение

**Влияние изучаемых препаратов на радиоустойчивость дрозофил.** Применение ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646 у дрозофил в течение 15 сут не привело к статистически значимым изменениям выживаемости в нормальных условиях без облучения. Но оно вызывало слабый отрицательный эффект (4–13 %,  $p < 0.0001$ ) в случае применения на протяжении 33 сут (таблица).

Мы предположили, что добавление в пищу дрозофил исследуемых селективных препаратов положительно скажется на способности клеток организма отвечать на генотоксическое воздействие и повысит выживаемость дрозофил после  $\gamma$ -облучения, но в нашей работе наблюдали противоположный результат.

Внесение ретиноевой кислоты и KN-93 в пищу самцов и самок в течение 15 сут не приводило к статистически значимым изменениям выживаемости после облучения в дозе 120 Гр. Обработка эноксацином и UNC-0646 и последующее

Параметры выживаемости *Drosophila melanogaster* после  $\gamma$ -облучения  
Survival parameters of *Drosophila melanogaster* after the  $\gamma$ -irradiation

Вариант	Доза облучения, Гр	Облучение в возрасте 15 сут			Облучение в возрасте 33 сут		
		М, сут	90 %, сут	N	М, сут	90 %, сут	N
Самцы							
Контроль (0,2 % DMSO)	0	39	55	333	24	36	277
	120	38	54	336	23	36	273
	800	19	25	345	4	15	257
Ретиноевая кислота (500 мкМ)	0	43	55	367	23***	32*	251
	120	42	53	368	22***	31**	365
	800	16***	22***	378	4	13	269
Эноксацин (100 мкМ)	0	43	55	328	22***	32	261
	120	38	53	304	22***	31**	254
	800	18	24**	341	4***	11	271
KN-93 (0,1 мкМ)	0	41	51***	360	22***	31**	254
	120	40	52	362	22***	30***	278
	800	17*	25	369	4**	10*	276
UNC-0646 (100 мкМ)	0	41	51	357	22***	30***	280
	120	39	51	369	22***	29***	282
	800	16***	23**	359	4	8***	255
Самки							
Контроль (0,2 % DMSO)	0	51	60	380	33	44	267
	120	51	59	372	36	46	283
	800	26	37	380	10	23	280
Ретиноевая кислота (500 мкМ)	0	51	59	359	33	44	264
	120	52	59	348	31***	43***	271
	800	25*	37	340	8***	22***	279
Эноксацин (100 мкМ)	0	50	59	391	29***	41***	259
	120	49***	57*	429	31***	44***	266
	800	22***	36	359	8*	23	270
KN-93 (0,1 мкМ)	0	50**	57***	350	30***	43***	277
	120	51	58	360	32***	44***	271
	800	26*	36	358	5***	22**	267
UNC-0646 (100 мкМ)	0	50***	57***	359	30***	43***	268
	120	49***	56***	357	32***	40***	258
	800	19***	36*	339	8	22	278

Примечание. М – медианная выживаемость; 90 % – время 90 % смертности; N – количество особей в выборке. При сравнении времени 90 % смертности использовали метод Ванг-Аллисона, для медианной выживаемости – критерии Гехана-Бреслоу-Вилкоксона и Мантеля-Кокса. Различия с контролем достоверны при \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\* –  $p < 0.0001$ .

Note. M – median survival; 90 % – time of 90 % mortality; N – a number of individuals in a sample. When comparing the time of 90 % mortality, the Wang-Allison method was used; for median survival, the Gehan-Breslow-Wilcoxon and Mantel-Cox tests were used. Differences with a control are significant at \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.0001$ .

воздействие в той же дозе уменьшили медианную выживаемость на 4 % ( $p < 0.001$ , критерий Гехана-Бреслоу-Вилкоксона) и показатель максимальной выживаемости, возраст 90 % смертности, на 3–5 % ( $p < 0.001$ , метод Ванг-Аллисона). Более длительное кормление мух (33 сут) изучаемыми веществами еще сильнее снизило устойчивость животных к  $\gamma$ -облучению в дозе 120 Гр. После применения всех препаратов медианная выживаемость дрозофил обоего пола уменьшилась на 4–14 % ( $p < 0.001$ ), а максимальная – на 4–20 % ( $p < 0.0001$ ) (таблица, рис. 1).

Схожий эффект влияния ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646 наблюдали в отношении выживаемости после более интенсивного воздействия  $\gamma$ -облу-

чения. Для дрозофил 800 Гр является дозой, приводящей к гибели в течение короткого промежутка времени (около 7–14 сут), но без острой летальности во время или сразу после облучения. В нашей работе применение исследуемых веществ в пищу дрозофил до возраста 15 сут вызывало снижение медианной выживаемости самцов и самок, а также максимальной выживаемости самцов на 2–27 % ( $p < 0.0001$ ) после облучения в дозе 800 Гр. Таким же образом действовала обработка селективными препаратами в течение 33 сут. Наблюдали уменьшение медианной выживаемости после интенсивного радиационного воздействия вплоть до 20–50 % ( $p < 0.001$ ). Наиболее выраженный эффект на самцов оказали KN-93 и UNC-0646, на самок – ретиноевая кислота и KN-93 (см. таблицу, рис. 2).

**Влияние изучаемых препаратов на уровень повреждений ДНК.** Мы оценили влияние ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646 на уровень повреждения ДНК в нормальных условиях (без  $\gamma$ -облучения) и после  $\gamma$ -облучения в дозе 800 Гр. В нормальных условиях наблюдали снижение уровня повреждения ДНК ( $p < 0.05$ ) у самок после потребления KN-93, и у самцов после эноксацина. В то же время ретиноевая кислота и UNC-0646 повышали уровень поврежденный ДНК у самцов ( $p < 0.05$ ) (рис. 3).

Воздействие  $\gamma$ -облучения значительно увеличило уровень повреждений ДНК ( $p < 0.05$ ), за исключением самцов, которым в пищу добавляли эноксацин. Этот препарат оказывал защитное действие на ДНК дрозофил: уровень поврежденный ДНК был в 1,9 раза ниже ( $p < 0.05$ ), по сравнению с мухами, потреблявшими среду без препаратов. Но этот результат не воспроизводился у самок. У них умеренный защитный эффект (в 1.3–1.4 раза,  $p < 0.05$ ) был обнаружен после обработки KN-93 и UNC-0646. Напротив, оба соединения усугубляли радиоиндуцированное повреждение ДНК у самцов (в 1.7–2.4 раза,  $p < 0.05$ ) (рис. 3).

После применения любого из исследуемых препаратов репарация ДНК сохранялась. Через сутки после облучения в большинстве случаев уровень повреждений ДНК снижался до значений в нормальных условиях. Менее эффективной оказалась репарация после эноксацина и KN-93 ( $p < 0.05$ ). Но после потребления этих двух веществ и до облучения уровень повреждений ДНК был ниже, чем у мух, не принимавших препараты.

Положительное действие препаратов, модулирующих ответ на повреждение ДНК и репарацию ДНК, было показано на различных модельных организмах. Обработка изучаемыми нами фармакологическими соединениями, а именно эноксацином, по данным других авторов, продлевает жизнь модельных организмов за счет повышения устойчивости к окислительному стрессу [7, 19, 20].

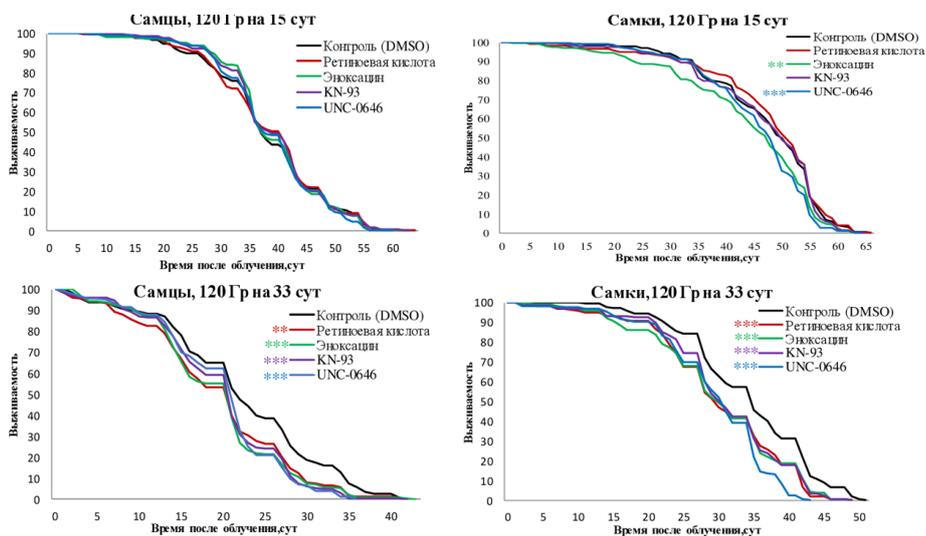


Рисунок 1. Кривые выживаемости *Drosophila melanogaster* после  $\gamma$ -облучения в дозе 120 Гр. Условные обозначения: \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.0001$ .  
Figure 1. Survivorship curves of *Drosophila melanogaster* after the  $\gamma$ -irradiation at a dose of 120 Gy. \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.0001$ .

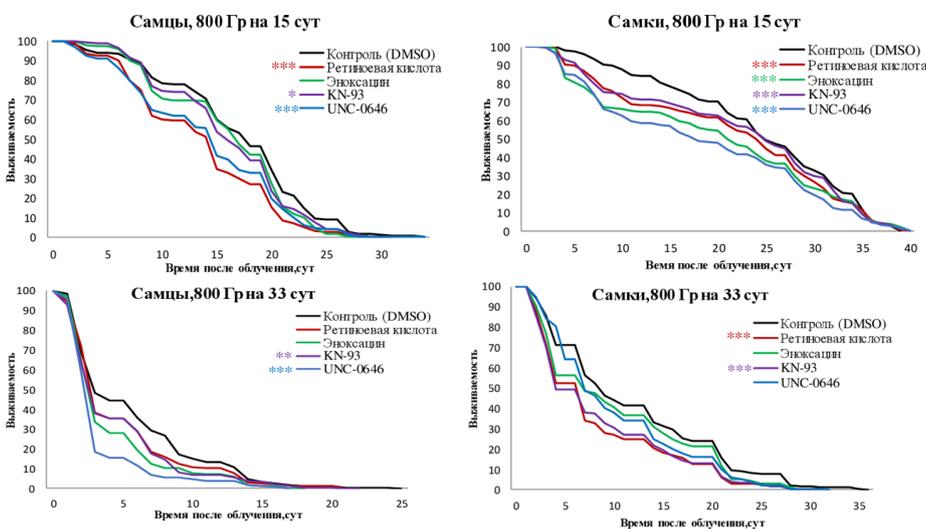


Рисунок 2. Кривые выживаемости *Drosophila melanogaster* после  $\gamma$ -облучения в дозе 800 Гр. Условные обозначения: \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.0001$ .  
Figure 2. Survivorship curves of *Drosophila melanogaster* after the  $\gamma$ -irradiation at a dose of 800 Gy. \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ ; \*\*\* -  $p < 0.0001$ .

В ряде исследований рассмотрено влияние селективных препаратов (ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646) на устойчивость к генотоксическим воздействиям. Однако чаще в качестве модельного объекта использовали линии раковых клеток. Так, описано сенсibiliзирующее действие эноксацина на устойчивость к облучению ультрафиолетом А у клеток рака поджелудочной железы AsPC1. Оно проявлялось в усилении апоптоза клеток в результате выработки активных форм кислорода [21]. С другой стороны, эноксацин повышал устойчивость нематод *Caenorhabditis elegans* к окислительному стрессу посредством регуляции сигнального пути SKN-1/Nrf2 [7]. В нашем исследовании не наблюдалось действия эноксацина в течение молодого возраста (15 сут) на жизнеспособность и радиостойчивость дрозофил. При более длительном кормлении (33 сут) происходило снижение

выживаемости при радиационном воздействии.

Ретиноевая кислота оказывает эффект на разные эпигенетические механизмы, тем самым влияя на различные механизмы репарации ДНК [6,13,22]. Описано, что она также повышает чувствительность клеток рака шейки матки человека к  $\gamma$ -облучению в результате экспрессии иммунологически важных поверхностных антигенов [23], т.е. данный механизм неприменим к нашим результатам. Также есть исследование, где ретиноевую кислоту использовали на фибробластах кожи человека, где она ингибировала индукцию c-Jun и AP-1. В этой же работе ретиноевая кислота защищала кожу человека от потери транскриптов и белков проколлагена типов I и III после облучения ультрафиолетом [24]. Как и в случае с эноксацином, кормление дрозофил ретиноевой кислотой в раннем возрасте не оказало значительного влияния на их жизнеспособность. Но наблюдался ее выраженный отрицательный эффект на выживаемость самок после  $\gamma$ -облучения в дозе 800 Гр.

Вещество KN-93 является мембрано-проницаемым синтетическим ингибитором очищенного нейронального CaMK-II [8]. Известно, что KN-93 ослабляет изменение формы митохондрий после облучения через регуляцию CaMKII [19], а также модулирует работу регуляторов клеточного цикла p53 и p21 [9] и эксцизионную репарацию оснований [25]. Но в нашем исследовании KN-93 не способствовало повышению устойчивости к генотоксическому воздействию.

Вещество UNC-0646 является мощным селективным ингибитором метилтрансферазы G9a [11] и потенциально может влиять на ответ на повреждение ДНК через свою мишень. Известно, что G9a рекрутируется в участки повреждения ДНК АТМ-дозозависимым образом, может способствовать эффективной локализации разрывов ДНК и обуславливать метилирование гистонов [12]. Но мы не обнаружили защитного действия соединения против генотоксического вмешательства. Напротив, оно снижало выживаемость дрозофил после  $\gamma$ -облучения в дозах 120 и 800 Гр.

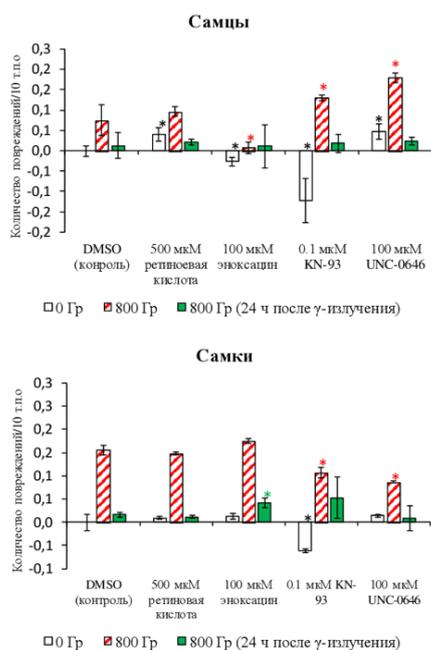


Рисунок 3. Влияние ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646 на уровень повреждения ДНК в нормальных условиях и после  $\gamma$ -облучения в дозе 800 Гр.

Условные обозначения: \* –  $p < 0.05$ , U-критерий Манна-Уитни.

Figure 3. Effect of retinoic acid, enoxacin, KN-93, and UNC-0646 on the level of DNA damages in the normal conditions and after the  $\gamma$ -irradiation at a dose of 800 Gy.

\* –  $p < 0.05$ , Mann-Whitney U test.

В основном влияние ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646 на жизнеспособность и радиоустойчивость изучали на культурах клеток и лишь в отдельных исследованиях на других модельных животных. В нашей работе впервые оценено действие данных веществ на радиоустойчивость целого организма с использованием модели плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. Мы не обнаружили радиопротекторного эффекта у всех четырех изучаемых нами соединений. Напротив, их применение приводило к повышению чувствительности мух к острому  $\gamma$ -облучению в дозах 120 и 800 Гр. Медианная и максимальная выживаемость в молодом и зрелом возрасте после обработки ими была снижена до 50 % ( $p < 0.0001$ ).

Дополнительно мы проанализировали как влияют ретиноевая кислота, эноксацин, KN-93 и UNC-0646 на уровень повреждений ДНК и репарацию ДНК после воздействия  $\gamma$ -облучения в дозе 800 Гр. Хотя после применения любого из исследуемых селективных препаратов репарация ДНК сохранялась, ее эффективность несколько снижалась после применения эноксацина и KN-93. Но сам по себе эноксацин, скорее, защищал от радиоиндуцированного повреждения ДНК. Кроме того, было обнаружено, что KN-93 и UNC-0646 усугубляли негативное действие острого  $\gamma$ -облучения у самцов. UNC-0646 также повышал уровень повреждений ДНК в нормальных условиях. Препарат UNC-0646, как правило, сильнее всех снижал выживаемость дрозофил в условиях генотоксического воздействия. Эффекты изучаемых препаратов на выживаемость отчасти можно связать с их влиянием на уровень повреждений ДНК и репарации ДНК. Но, по-видимому, это влияние не является ведущим механизмом.

Негативный эффект может быть обусловлен периодом употребления фармакологических соединений, количеством их поступления в организм самцов и самок, выбранными нами дозами и режимами облучения. Так как ответ на повреждение ДНК и репарация ДНК являются процессами, требующими больших энергетических затрат [26], чрезмерное стимулирование данных процессов за счет приема препаратов могло привести к истощению ресурсов клеток организма дрозофилы и нарушению работы его компенсаторных систем. В результате готовность к ответу на острое генотоксическое воздействие оказалась снижена. Для проверки данного предположения и выяснения механизмов, лежащих в основе радиосенсибилизирующего действия ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646, необходимо провести дополнительные исследования.

## Литература – References

- Vaiserman A.M., Koshel N.M., Voitenko V.P. Cross-life stage and cross-generational effects of  $\gamma$  - irradiations at the egg stage on *Drosophila melanogaster* life histories // *Biogerontology*. – 2004. – Vol. 5. – P. 327–337.
- Vaisnav M., Xing C., Ku H.C., Hwang D., Stojadinovic S., Pertsemliadis A., Abrams J.M. Genome-wide association analysis of radiation resistance in *Drosophila melanogaster* // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 8. P. e104858.
- Poetsch A.R. The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis // *Comput Struct Biotechnol J*. – 2020. – Vol. 18. – P. 207–219.
- Cortese F., Klokov D., Osipov A., Stefaniak J., Moskalev A., Schastnaya J., Cantor C., Aliper A., Mamoshina P., Ushakov I., Sapetsky A., Vanhaelen Q., Alchinova I., Karganov M., Kovalchuk O., Wilkins R., Shtemberg A., Moreels M., Baatout S., Izumchenko E., de Magalhães J.P., Artemov A.V., Costes S.V., Beheshti A., Mao X.W., Pecaute M.J., Kaminский D., Ozerov I.V., Scheibye-Knudsen M., Zhavoronkov A. Vive la radioresistance: converging research in radiobiology and biogerontology to enhance human radioresistance for deep space exploration and colonization // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9. – №18. – P. 14692–14722.
- Aliper A.M., Bozdaganyan M.E., Sarkisova V.A., Veviorsky A.P., Ozerov I.V., Orekhov P.S., Korzinkin M.B., Moskalev A., Zhavoronkov A., Osipov A.N. Radioprotectors.org: an open database of known and predicted radioprotectors // *Ag-ing (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12. – №15. – P. 15741–15755.
- Proshkina E., Shaposhnikov M., Moskalev A. Genome-Protecting Compounds as Potential Geroprotectors // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21. – №12. – P.4484.
- Pinto S., Sato V.N., De-Souza E.A., Ferraz R.C., Camara H., Pinca A.P.F., Mazzotti D.R., Lovci M.T., Tonon G., Lopes-Ramos C.M., Parmigiani R.B., Wurtele M., Massirer K.B., Mori M.A. Enoxacin extends lifespan of *C. elegans* by inhibiting miR-34-5p and promoting mitohormesis // *Redox Biol*. – 2018. – Vol. 18. – P. 84–92.
- Tombes R.M., Grant S., Westin E.H., Krystal G. G1 cell cycle arrest and apoptosis are induced in NIH 3T3 cells by KN-93, an inhibitor of CaMK-II (the multifunctional Ca<sup>2+</sup>/CaM kinase) // *Cell Growth Differ*. – 1995. – Vol. 6. – № 9. – P. 1063–1070.

9. An P., Zhu J.Y., Yang Y., Lv P., Tian Y.H., Chen M.K., Luo H.S. KN-93, a specific inhibitor of CaMKII inhibits human hepatic stellate cell proliferation in vitro // *World J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – № 9. – P. 1445–1448.
10. Yang J.L., Tadokoro T., Keijzers G., Mattson M.P., Bohr V.A. Neurons efficiently repair glutamate-induced oxidative DNA damage by a process involving CREB-mediated up-regulation of apurinic endonuclease // *J Biol Chem.* – 2010. – Vol. 285. – № 36. – P. 28191–28199.
11. Gu M., Toh T.B., Hooi L., Lim J.J., Zhang X., Chow E.K. Nano-diamond-Mediated Delivery of a G9a Inhibitor for Hepatocellular Carcinoma Therapy // *ACS Appl Mater Interfaces.* – 2019. – Vol. 11. – № 49. – P. 45427–45441.
12. Ginjala V., Rodriguez-Colon L., Ganguly B., Gangidi P., Gallina P., Al-Hraishawi H., Kulkarni A., Tang J., Gheeya J., Simhadri S., Yao M., Xia B., Ganesan S. Protein-lysine methyltransferases G9a and GLP1 promote responses to DNA damage // *Scientific reports.* – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P.16613.
13. Kumar P., Periyasamy R., Das S., Neerukonda S., Mani I., Pandey K.N. All-trans retinoic acid and sodium butyrate enhance natriuretic peptide receptor a gene transcription: role of histone modification // *Mol Pharmacol.* – 2014. – Vol. 85. – № 6. – P. 946–957.
14. Paithankar J.G., Deeksha K., Patil R.K. Gamma radiation tolerance in different life stages of the fruit fly *Drosophila melanogaster* // *Int J Radiat Biol.* – 2017. – Vol. 93. – № 4. – P. 440–448.
15. Proshkina E., Yushkova E., Koval L., Zemskaya N., Shchegoleva E., Solovev I., Yakovleva D., Pakshina N., Ulyasheva N., Shaposhnikov M., Moskalev A. Tissue-Specific Knockdown of Genes of the Argonaute Family Modulates Lifespan and Radioresistance in *Drosophila Melanogaster* // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 – № 5. – P. 2396.
16. Shaposhnikov M.V., Zemskaya N.V., Koval L.A., Schegoleva E.V., Yakovleva D.V., Ulyasheva N.S., Gorbunova A.A., Minnikhanova N.R., Moskalev A.A. Geroprotective potential of genetic and pharmacological interventions to endogenous hydrogen sulfide synthesis in *Drosophila melanogaster* // *Biogerontology.* – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P.197–214.
17. Hunter S.E., Jung D., Di Giulio R.T., Meyer J.N. The QPCR assay for analysis of mitochondrial DNA damage, repair, and relative copy number // *Methods.* – 2010. – Vol. 51. – № 4. – P.444–451.
18. Zhu S., Coffman J.A. Simple and fast quantification of DNA damage by real-time PCR, and its application to nuclear and mitochondrial DNA from multiple tissues of aging zebrafish // *BMC Res Notes.* – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P.269.
19. Bo T., Yamamori T., Suzuki M., Sakai Y., Yamamoto K., Inanami O. Calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) mediates radiation-induced mitochondrial fission by regulating the phosphorylation of dynamin-related protein 1 (Drp1) at serine 616 // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2018. – Vol. 495. – № 2. – P. 1601–1607.
20. Gioia U., Francia S., Cabrini M., Brambillasca S., Michellini F., Jones-Weinert C.W., d'Adda di Fagagna F. Pharmacological boost of DNA damage response and repair by enhanced biogenesis of DNA damage response RNAs // *Scientific reports.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P.6460.
21. Nishi K., Kato M., Sakurai S., Matsumoto A., Iwase Y., Yumita N. Enoxacin with UVA Irradiation Induces Apoptosis in the AsPC1 Human Pancreatic Cancer Cell Line Through ROS Generation // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37. – № 11. – P. 6211–6214.
22. Urvalek A., Laursen K.B., Gudas L.J. The roles of retinoic acid and retinoic acid receptors in inducing epigenetic changes // *Subcell Biochem.* – 2014. – Vol. 70. – P. 129–149.
23. Santin A.D., Hermonat P.L., Ravaggi A., Chiriva-Internati M., Hiserodt J.C., Pecorelli S., Parham G.P. Effects of retinoic acid combined with irradiation on the expression of major histocompatibility complex molecules and adhesion/costimulation molecules ICAM-1 in human cervical cancer // *Gynecol Oncol.* – 1998. – Vol. 70. – № 2. – P.195–201.
24. Fisher G.J., Datta S., Wang Z., Li X.Y., Quan T., Chung J.H., Kang S., Voorhees J.J. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid // *J Clin Invest.* – 2000. – Vol. 106. – № 5. – P. 663–670.
25. Yang Q. G9a coordinates with the RPA complex to promote DNA damage repair and cell survival // *Proc Natl Acad Sci U A.* – 2017. – Vol. 114. – № 30. – P. 6054–6063.
26. Poljsak B., Milisav I. NAD<sup>+</sup> as the link between oxidative stress, inflammation, caloric restriction, exercise, DNA repair, longevity, and health span // *Rejuvenation Res.* – 2016. – Vol. 19. – № 5. – P. 406–413.

### Благодарность (госзадание)

Исследования выполнены в рамках государственного задания по теме «Генетические и функциональные исследования эффектов геропротекторных интервенций на модели *Drosophila melanogaster*» № 122040600022-1.

### Информация об авторах:

Уляшева Наталия Сергеевна – младший научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Scopus Author ID 57221866830, <https://orcid.org/0000-0002-3326-055X> (Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»; Российская Федерация, 167000, 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> (Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»; Российская Федерация, 167000, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: [proshkina.e.n@ib.komisc.ru](mailto:proshkina.e.n@ib.komisc.ru)).

**Шапошников Михаил Вячеславович** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; Scopus Author ID 7004704906, <https://orcid.org/0000-0002-4625-6488> (Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»; Российская Федерация, 167000, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; e-mail: [shaposhnikov@ib.komisc.ru](mailto:shaposhnikov@ib.komisc.ru)).

**Москалев Алексей Александрович** – доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН; ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта; Scopus Author ID 7003730453, <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633> (Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»; Российская Федерация, 167000, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28; Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32; e-mail: [amoskalev@ib.komisc.ru](mailto:amoskalev@ib.komisc.ru)).

#### About the authors:

**Natalia S. Ulyasheva** – Junior Researcher Institute of biology, Federal Research Centre, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Scopus Author ID 57221866830, <https://orcid.org/0000-0002-3326-055X> (28 Kommunisticheskaya street, Syktyvkar, 167000, Russian Federation; e-mail: [uliasheva.n.s@ib.komisc.ru](mailto:uliasheva.n.s@ib.komisc.ru)).

**Ekaterina N. Proshkina** – Candidate of Sciences (Biology), Senior Researcher Institute of biology, Federal Research Centre, Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Scopus Author ID 56801009300, <https://orcid.org/0000-0003-4558-1796> (28 Kommunisticheskaya street, Syktyvkar, 167000, Russian Federation; e-mail: [proshkina.e.n@ib.komisc.ru](mailto:proshkina.e.n@ib.komisc.ru)).

**Mikhail V. Shaposhnikov** – Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher Institute of biology, FRC Komi Scientific Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Scopus Author ID 7004704906, <https://orcid.org/0000-0002-4625-6488> (28 Kommunisticheskaya street, Syktyvkar, 167000, Russian Federation; e-mail: [shaposhnikov@ib.komisc.ru](mailto:shaposhnikov@ib.komisc.ru)).

**Alexey A. Moskalev** – Doctor of Sciences (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Geroprotective and Radioprotective Technologies of the Institute of biology of the Federal Research Centre of the Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Institute of Molecular Biology V.A. Engelhardt; Scopus Author ID 7003730453, <https://orcid.org/0000-0002-3248-1633> (Russian Federation, 167000, Syktyvkar, Kommunisticheskaya street, 28; Russian Federation, 119991, Moscow, Vavilova street, 32; e-mail : [amoskalev@ib.komisc.ru](mailto:amoskalev@ib.komisc.ru)).

#### Для цитирования:

Уляшева, Н. С. Влияние селективных препаратов, модулирующих ответ на повреждение ДНК, на радиостойчивость *Drosophila melanogaster* / Н. С. Уляшева, Е. Н. Прошкина, М. В. Шапошников, А. А. Москалев // Известия Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук. Серия «Экспериментальная биология и экология». – 2022. – № 4 (56). – С. 69–75. УДК 577.24. 57.042. DOI 10.19110/1994-5655-2022-4-69-75

#### For citation:

Ulyasheva N.S. Effect of selective drugs that modulate the response to DNA damage on the radioresistance of *Drosophila melanogaster* / Ulyasheva N.S., Proshkina E.N., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. // Proceedings of the Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. – 2022. – № 4 (56). – С. 69–75. УДК 577.24. 57.042. DOI 10.19110/1994-5655-2022-4-69-75

Дата поступления рукописи: 12.07.2022

Прошла рецензирование: 18.07.2022; 28.07.2022

Принято решение о публикации: 08.08.2022

Received: 12.07.2022

Reviewed: 18.07.2022; 28.07.2022

Accepted: 08.08.2022