

Генетические механизмы влияния света и фототрансдукции на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*

И.А. Соловьев^{1, 2}, М.В. Шапошников¹, А.А. Москалев^{1, 2, 3, 4, 5} 

- ¹ Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Сыктывкар, Россия
² Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, кафедра экологии, Институт естественных наук, Сыктывкар, Россия
³ Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный, Россия
⁴ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия
⁵ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

Свет видимого спектра (с длинами волн 380–780 нм) – один из фундаментальных абиотических факторов, к которым организмы вынуждены были адаптироваться с момента их возникновения на земле. Многочисленные литературные источники устанавливают связь между длительностью экспозиции при дневном свете, канцерогенезом и продолжительностью жизни, убедительно показывая значительное снижение заболеваемости раком у слепых людей, а также в экспериментах по индуцируемому канцерогенезу и подсчету продолжительности жизни на слепых от рождения и механически ослепленных животных. С другой стороны, отмечен стимулирующий характер воздействия непрерывного освещения на репродуктивную функцию, в частности известны эффекты увеличения плодовитости самок различных видов. Повышение двигательной активности и, как следствие, скорости метаболизма и термогенеза при перманентном освещении также сокращает энергетические резервы организма и продолжительность жизни. Критичны для стареющего организма не только время экспозиции, но также и возраст начала воздействия постоянным освещением, обратные эффекты обнаруживаются при содержании подопытных животных в темноте. За длительный период эволюции систем трансдукции светового сигнала появилось множество механизмов, позволяющих сформировать адекватный ответ организма на освещение, активируя высококонсервативные сигнальные каскады (FOXO, SIRT1, NF-κB, mTOR/S6k, PPARα и др.), ассоциируемые, в том числе, со старением и продолжительностью жизни. В настоящем обзоре исследована связь продолжительности жизни, фоторежима, а также экспрессии генов элементов фототрансдукционного каскада и циркадных часов животных. Рассмотрены в контексте старения классические трансдукторы световых и иных сигналов, такие как семейство рецепторов TRP (transient receptor potential), G-белки, фосфолипаза C и др. Выдвинуты гипотезы о существовании связей между механизмами терморепреции, температурной синхронизации циркадного осциллятора (системы транскрипционно-трансляционных петель обратной связи, автономно поддерживающей колебания экспрессии генов и физиологических показателей) и продолжительностью жизни дрозофилы. На основе анализа опубликованных данных сформулирована гипотеза о возраст-зависимой фоторезистентности *Drosophila melanogaster*. Введено понятие возрастной фоторезистентности, под которой предлагается понимать утрату способности адаптироваться к фоторежиму, связанную с возрастным снижением экспрессии гена *cry*, кодирующего рецептор синего света.

Ключевые слова: фоторецепция; фототрансдукция; циркадные часы; фоторежимы; старение; продолжительность жизни.

Genetic mechanisms of the influence of light and phototransduction on *Drosophila melanogaster* lifespan

I.A. Solov'ev^{1, 2}, M.V. Shaposhnikov¹,
A.A. Moskaev^{1, 2, 3, 4, 5} 

- ¹ Institute of Biology of Komi Scientific Center, UrB RAS, Syktyvkar, Russia
² Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Department of Ecology, Institute of Natural Sciences, Syktyvkar, Russia
³ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia
⁴ Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russia
⁵ Vavilov Institute of General Genetics, RAS, Moscow, Russia

The light of the visible spectrum (with wavelengths of 380–780 nm) is one of the fundamental abiotic factors to which organisms have been adapting since the start of biological evolution on the Earth. Numerous literature sources establish a connection between the duration of exposure to daylight, carcinogenesis and longevity, convincingly showing a significant reduction in the incidence of cancer in blind people, as well as in animal models. On the other hand, the stimulating nature of the effect of continuous illumination on reproductive function was noted, in particular, the effects of increasing the fecundity of females of various species are known. Increase in motor activity and, as a result, in metabolic rate and thermogenesis during permanent exposure to light also reduces the body's energy reserves and lifespan. In principle, in the context of aging, not only the exposure time, but also the age at the onset of exposure to constant illumination matter, the reverse effects are valid for the maintenance of experimental animals in the constant darkness. Over the long period of the evolution of light signal transduction systems, many mechanisms have emerged that allow to form an adequate response of the organism to illumination, modulating the highly conservative signaling cascades, including those associated with aging and lifespan (FOXO, SIRT1, NF-κB, mTOR/S6k, PPARα, etc). In this review, we consider the relationship between lifespan, photoregimens, and also the expression of the genes encoding the phototransduction cascade and the circadian oscillator elements of animal cells. In the present paper, basic transducers of light and other signals, such as the family of TRP receptors, G proteins, phospholipase C, and others, are considered in the context of aging and longevity. A rela-

relationship between the mechanisms of thermoreception, the temperature synchronization of the circadian oscillator and the life span is established in the review. Analysis of experimental data obtained from the *Drosophila melanogaster* model allowed us to formulate the hypothesis of age-dependent photoresistance – a gradual decrease in the expression of genes associated with phototransduction and circadian oscillators, leading to deterioration in the ability to adapt to the photoregimen and to the increase in the rate of aging.

Key words: photoreception; phototransduction; circadian clocks; photoregimens; aging; lifespan.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Соловьёв И.А., Шапошников М.В., Москалев А.А. Генетические механизмы влияния света и фототрансдукции на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(7):878-886. DOI 10.18699/VJ18.429

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Solovev I.A., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Genetic mechanisms of the influence of light and phototransduction on *Drosophila melanogaster* lifespan. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(7):878-886. DOI 10.18699/VJ18.429 (in Russian)

В результате естественного отбора организмы сформировали ряд генетически детерминированных систем, воспринимающих и передающих световые сигналы.

Продолжительность жизни (ПЖ) наравне с плодовитостью – составная часть приспособленности вида. Ранее на модели *Drosophila melanogaster* было установлено негативное влияние непрерывного освещения и увеличения длины светового дня на ПЖ (Москалев и др., 2006). В эффектах светового режима на ПЖ этого организма выявлена роль генетических механизмов, связанных с транскрипционным фактором FOXO, деацетилазами гистонов сиртуинами и белками теплового шока HSP70 (Москалев, Малышева, 2010), а также механизмами детоксикации свободных радикалов и репарации ДНК (Москалев, Малышева, 2009; Shostal, Moskalev, 2012). В экспериментах с грызунами и в эпидемиологических исследованиях по заболеваемости раком в человеческой популяции показан вклад фоторежима в канцерогенез и процесс старения (Anisimov et al., 2012; Анисимов и др., 2013). С другой стороны, отмечен стимулирующий характер воздействия непрерывного освещения на репродуктивную функцию, в частности увеличение плодовитости самок *D. melanogaster* (Москалев и др., 2006).

Согласно теории отработанной сомы (Kirkwood, 1977), репродуктивная функция и скорость старения находятся в обратной зависимости, что может быть одной из причин снижения ПЖ при увеличении длины светового дня. Повышение двигательной активности и, как следствие, скорости метаболизма и термогенеза плодовой мухи при постоянном освещении сокращает энергетические резервы организма и ПЖ (Москалев, Малышева, 2010). Кроме этого, высокую летальность куколок дрозофилы при непрерывном световом воздействии с длинами волн 378, 440 или 467 нм, относящихся к «синей» области спектра, обуславливает оксидативный стресс, индуцируемый вследствие возбуждения квантами света фотосенсибилизирующих флавоноидных и порфириновых соединений, генерирующих свободные формы кислорода (Hori et al., 2014). С данными этих авторов согласуется результат, полученный в экспериментах на дрозофиле, содержащейся при цикле освещения, в котором освещенность в темновую фазу была 1, 10 и 100 лк. В эксперименте наблюдалось снижение количества откладываемых самками

яиц (McLay et al., 2017). Однако увеличения времени ювенильного развития зарегистрировано не было, отмечалось только сокращение ПЖ имаго (McLay et al., 2017). Показано, что эффект сокращения ПЖ дрозофилы в условиях постоянного освещения зависит от пола и таких факторов, как интенсивность света и концентрация этанола в питательной среде (Shen et al., 2018). Этанол нивелирует повреждающее воздействие постоянного освещения у самцов и на 20 % сокращает жизнь самок, обитающих в тех же условиях. В отсутствие этанола в питательной среде у самцов отрицательный эффект на ПЖ менее выражен, чем у самок (Shen et al., 2018).

Одним из предполагаемых факторов, обуславливающих снижение ПЖ, является нейродегенерация, индуцируемая, в том числе, тусклым непрерывным освещением (Kim et al., 2018). У дрозофилы при индуцируемой эктопической экспрессии белка Тау (*Elav-GAL4>UAS-hTau^{RM}* или *Elav-GAL4>UAS-hTau^{WT}*) при освещенности в 10 лк было отмечено усиление вакуолизации нейронов мозга (Kim et al., 2018). При значительном росте концентрации белка Тау регистрируется нарушение периода, амплитуды и устойчивости циркадных ритмов локомоторной активности, сопровождающееся деконсолидацией сна и сокращением его суммарного времени (Kim et al., 2018).

Продолжительность экспозиции наряду с возрастом начала воздействия постоянным освещением принципиальна в контексте старения организма (Анисимов и др., 2012; Лотош и др., 2013). Установлена связь между проживанием в местностях со световым загрязнением и повышением рисков развития онкологических заболеваний (Kloog et al., 2008–2010; Kamdar et al., 2013). Отметим, что эффекты отсутствия освещения или способности к рецепции световых сигналов противоположны воздействию света, например, слепота продлевает жизнь самцов крыс (Lehrer, 1981), постоянное содержание в темноте грызунов снижает риск развития злокачественных опухолей (Анисимов, 2008; Анисимов et al., 2012; Виноградова, Анисимов, 2012). В то же время первичная слепота у женщин уменьшает вероятность заболевания раком молочной железы, так, риск его развития обратно пропорционален степени утраты способности воспринимать свет. Исследование историй болезни жителей Скандинавского полуострова показало, что слепота значительно снижает риск развития онколо-

гических заболеваний (Анисимов и др., 2013). Непрерывающаяся «функциональная ночь» слепых препятствует уменьшению выработки на свету гормона мелатонина, ответственного за регуляцию различных биологических ритмов, поскольку исключительно световое воздействие на органы зрения способно индуцировать прекращение его синтеза в супрахиазматическом ядре млекопитающих (Анисимов, 2008; Anisimov et al., 2012; Виноградова, Анисимов, 2012). Терапевтический мелатонин является геропротектором и онкосупрессором, таким образом, непрерывное поддержание его уровня в крови способствует профилактике некоторых онкологических заболеваний и замедляет процесс старения (Hardeland, 2017).

В настоящее время активно изучаются системы фоторецепции и молекулярно-генетические пути фототрансдукции, связанные с вышеописанными эффектами.

Системы фоторецепции

Группы фоторецепторных молекул выделяют по нескольким параметрам: функциям, спектральным картам, типам хромофоров, локализации, по присутствию определенных белковых доменов или типам генерируемого на выходе сигнала. Классификация по типу хромофора – одна из наиболее распространенных. В ней выделяют криптохромы, родопсины (Ostrovsky, 2017), ксантопсины, фитохромы, LOV-доменные, BLUF-доменные, цилиатные (стеноторин-ассоциированные) и UVR8 белки (Vjörn, 2015). Далее речь пойдет только о рецепторах, присущих животным (криптохромам и родопсинам), а также нижележащих каскадах трансдукции сигналов, поскольку наш обзор ставит целью выявление молекулярно-генетических механизмов сопряжения фоторецепции и фототрансдукции с сигнальными путями, участвующими в процессе старения плодовой мухи.

Механизм фототрансдукции

Система фототрансдукции достаточно консервативна среди животных. В настоящей работе фототрансдукционный каскад рассмотрен на примере *D. melanogaster*.

Фоторецепторы мухи очень чувствительны и реагируют на одиночные фотоны в 10–100 раз быстрее, чем палочки позвоночных, но, подобно колбочкам, могут быстро адаптироваться во всем диапазоне освещенности (Randall et al., 2015). Спектр, в котором дрозофила способна воспринимать свет, отличается от человеческого за счет присутствия родопсинов Rh3 и Rh4, улавливающих электромагнитные волны длиной 300–350 нм, при этом верхняя граница у дрозофилы ниже, она составляет не более 600 нм, в то время как у человека достигает 650 нм (Song, Lee, 2018).

У плодовой мушки, как и у других двукрылых, сложные фасеточные глаза, состоящие из примерно 750 суперпозиционных нейтральных омматидиев шестиугольной формы (фасеток). Омматидий – структура, сформированная из 19 клеток: 8 фоторецепторов и 11 вспомогательных клеток. Фоторецепторы делятся на три типа: шесть клеток первого типа R1-R6, окружающих дистальную R7 (второй тип) и проксимальную R8 (третий тип) центральные клетки. Роговичная хитиновая линза венчает омматидий, она расположена над четырьмя коническими и двумя первичными пигментными клетками (Wolff, Ready, 1993). На поверхно-

сти фоторецепторов расположено по четыре конических клетки, которые окружены двумя первичными пигментными клетками, соприкасающимися по средней линии омматидия. Сетка из вторичных и третичных пигментных клеток окружает ядро омматидия, содержащее фоторецепторы, конические клетки и первичные пигментные клетки, образуя структуру, подобную пчелиным сотам. Вторичные пигментные клетки лежат между каждыми двумя омматидиями, третичные пигментные клетки соприкасаются одновременно с тремя близлежащими омматидиями в матрице. В структуре глаза дрозофилы присутствуют также механосенсорные щетинки, не относящиеся онтогенетически к омматидию, но проецирующие его сенсорные аксоны в мозг. Рабдомерами называются вмещающие родопсин апикальные поверхности фоторецепторных клеток, которые образованы плотными стопками микроворсинок (около 60000), формируемых плазматической мембраной клетки-фоторецептора (Wolff, Ready, 1993). Элементы каскада фототрансдукции начинают функционировать именно в пределах этих клеток, приводя к их деполяризации.

Многие элементы молекулярного механизма фототрансдукции можно встретить в типичных фосфатидилинозитольных каскадах (Plachetzki et al., 2010). Традиционно выделяют рецептор, связанный с G-белком (родопсин, кодируемый *ninaE*), фосфолипазу C, кодируемую *norpA*, гетеротримерный G-белок (*Gq*) и два связанных Ca^{2+} -проницаемых катионных канала, кодируемых генами *trp* и *trpl*. Фосфолипаза C (phospholipase C, PLC), TRP, протеинкиназа C и миозин III (*ninaC*) формируют молекулярные комплексы при содействии *inaD* (Plachetzki et al., 2010).

Фосфолипаза C гидролизует фосфатидил-инозитол-4,5-бисфосфат (PIP2). В этой реакции продуктами являются диацилглицерол (ДАГ), инозитол-1,4,5 трифосфат (IP3) и протон, но какой именно продукт активизирует каналы, пока не ясно. Доказательство в пользу ДАГ получено на мутантах *rdgA*, этот ген кодирует ДАГ-киназу (DGK), которая контролирует уровни ДАГ путем его фосфорилирования до фосфатидной кислоты. У *rdgA* мутантов TRP и TRPL постоянно активны, что приводит к тяжелой дегенерации сетчатки. Гипоморфные мутации гена *norpA* (*norpA^{P12}*, *norpA^{P16}* и *norpA^{P57}*) снижают способность сетчатки формировать ответ на освещение. Однако у двойных мутантов *norpA* и *rdgA* не только эффект мутации *rdgA* скомпенсирован, но и фенотип *norpA* менее выражен, т. е. наблюдается реципрокная генетическая компенсация (Hardie, Juusola, 2015). В настоящее время неизвестно, меняется ли продолжительность жизни и/или скорость старения у двойных мутантов *norpA* и *rdgA*.

У *D. melanogaster* каскад интраокулярной фототрансдукции (рис. 1) не является единственным, параллельно с ним функционирует система криптохром-опосредованной синхронизации циркадных часов клетки, которая активна практически во всех тканях (механизм ее функционирования описан в следующем разделе обзора). У человека осцилляторами периферических тканей управляет супрахиазматическое ядро посредством гормона мелатонина, в то время как плодовая муха рецептирует свет всеми клетками, и синхронизация происходит экстраокулярно (Fogle et al., 2015).

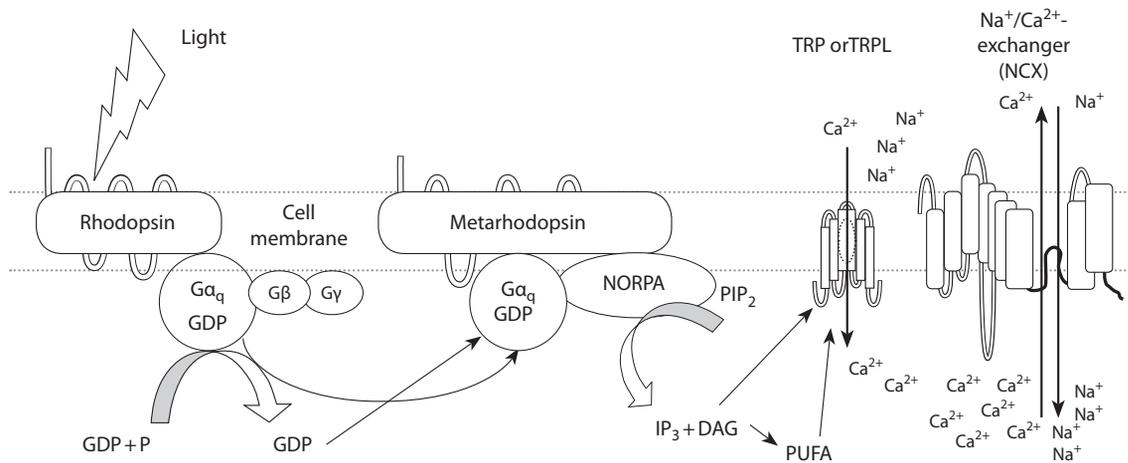


Fig. 1. Light transduction pathway in *Drosophila melanogaster*.

Designations: GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate, DAG, diacylglycerol; P, phosphate; G_q and others, G protein subunits; IP₃, inositol triphosphate; NCX, sodium/calcium exchanger, PIP₂, phosphatidylinositol bisphosphate; PUFA, polyunsaturated fatty acid; TRP, transient receptor potential channel; TRPL, TRP-like channel.

Центральный осциллятор

Циркадные часы клетки, известные также как центральный молекулярный осциллятор, представляют собой транскрипционно-трансляционные автономные петли обратной связи, которые генерируют околосуточные (циркадные) ритмы экспрессии генов и, как следствие, периодические колебания физиологических показателей и поведение организма в целом. Ранние наблюдения определили, что циркадные ритмы – не просто ответ на цикл смены дня и ночи, но и колебания, способные сохраняться в постоянной темноте с периодом, приблизительно соответствующим 24 ч, что указывает на их эндогенную природу.

Генетическая основа циркадных ритмов была убедительно продемонстрирована открытием первого «часового» гена *D. melanogaster*, названного *period* (*per*). Нулевой аллель этого гена вызывал утрату ритмического поведения, тогда как миссенс-аллели обнаруживались у мух с короткими (около 19 ч) или длинными (приблизительно 29 ч) периодами свободных осцилляций (Giebultowicz, 2017).

Последующие исследования на дрозофилах и мышах привели к открытию других генов центрального осциллятора, которые формируют транскрипционно-трансляционные петли положительной либо отрицательной обратной связи, перезапускающиеся через каждые 24 ч как под воздействием внешних стимулов, так и самостоятельно (Dibner, Schibler, 2015). Упрощенная графическая модель транскрипционно-трансляционных петель обратной связи циркадного осциллятора *D. melanogaster* показана на рис. 2.

Гетеродимер CLK/CYC, элементы которого кодируются генами *Clock* (*Clk*) и *cycle* (*cyc* или *dbmall*), формирует положительную петлю обратной связи путем связывания с последовательностями E-box в промоторах генов *period* (*per*) и *timeless* (*tim*) и стимулирует их транскрипцию при наступлении ранней ночи. Белки PER и TIM накапливаются в ядрах клеток поздно ночью и связываются с димером CLK/CYC, инактивируя его, что влечет за собой подавление

транскрипции *per* и *tim* до тех пор, пока репрессивный гетеродимер PER/TIM не деградирует и положительная обратная связь не возобладает над отрицательной, т. е. пока осциллятор не перезапустится. Суточные колебания дополнительно усиливаются через посттрансляционные модификации белков осциллятора, особенно посредством последовательного фосфорилирования (Ito, Tomioka, 2016). В то время как осцилляции сохраняются в условиях постоянной темноты, синхронизация колебаний обычно происходит относительно фоторежима через светочувствительный кодируемый геном *cry* флавопротеин CRY (флавинадениндинуклеотид выступает в нем в качестве хромофора). При активации светом CRY связывается с TIM, приводя к его деградации. Поскольку TIM стабилизирует PER, последний также деградирует при содействии DBT в течение нескольких часов после активации (Ito, Tomioka, 2016).

Существует и альтернативный механизм фототрансдукции, описанный K.J. Fogle с коллегами (2015). Индуцированный светом CRY запускает процесс деполяризации мембраны через высококонсервативный сенсор редокс-статуса, обнаруживаемый в структуре потенциал-зависимого калиевого канала, в частности его β-субъединицы (Kvβ), которая кодируется геном *hyperkinetic* (*hk*). Нейрональный ответ на свет почти полностью отсутствует у мутантов *hk*. Множественные α-субъединицы калиевого канала, кодируемые генами *Shaker* (*Sh*), *Ether-a-go-go* (*eag*) и *Ether-a-go-go-related* (*Elk*), взаимодействуют с Hk, их мутации также влияют на протекание процесса фототрансдукции. Световая индукция CRY, таким образом, приводит к деполяризации мембраны, учащению сигнализации нейронов и изменениям в поведении. Большинство циркадных генов эукариот консервативны, что позволяет сопоставлять результаты экспериментов, выполненных на дрозофиле и млекопитающих. Отличия касаются того, что в гетеродимере-репрессоре млекопитающих TIM не участвует, выступая, скорее, регулятором клеточного цикла. Его место в белковом комплексе занимает CRY1 или

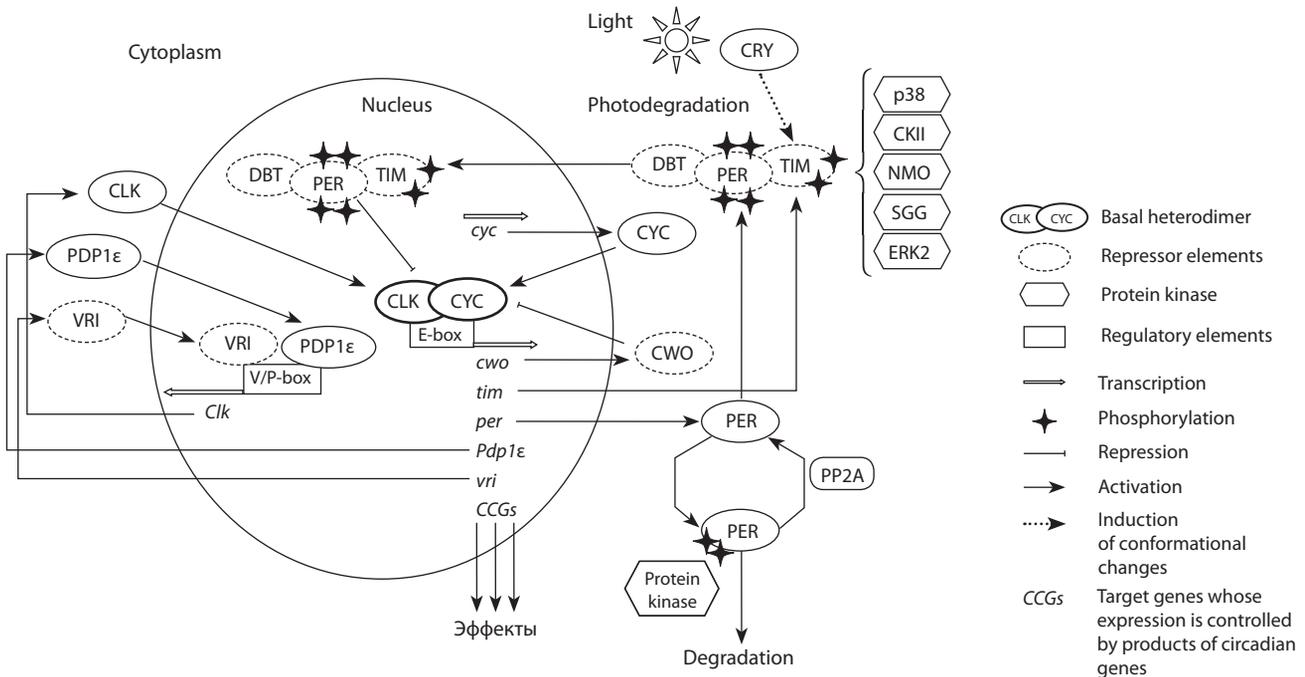


Fig. 2. The circadian oscillator in *Drosophila melanogaster*.

CRY2. Ортологом CYC у млекопитающих служит BMAL1, у них присутствует также дублирующий функцию CLK белок NPAS2 (Fuhr et al., 2015). Еще одно отличие от циркадных часов беспозвоночных – множественность генов центрального осциллятора у млекопитающих. Поскольку присутствует два или более паралога, то ритмичность достигается одновременной индукцией мутацией или инактивацией всех вариантов того или иного гена (Fuhr et al., 2015).

Вклад генов циркадных ритмов в процесс старения

Гены циркадных ритмов вносят существенный вклад в процесс старения, активируя своими продуктами, известными в качестве транскрипционных факторов, множество ассоциируемых со старением сигнальных каскадов, таких как p53/Atm, SIRT1, NF-κB, mTOR/S6k, Ppara и др. (Добровольская и др., 2016; Соловьёв и др., 2016; Moskalev et al., 2017). В табл. 1 приведено описание влияния мутаций в генах циркадных ритмов либо их эктопической экспрессии в нервной системе на медианную продолжительность жизни *D. melanogaster*.

Точкой сопряжения каскадов фототрансдукции, ведущих от зрительных пигментов и от криптохрома, является фосфолипаза C (у дрозофилы *norpA*, у млекопитающих *PLC*), по данным базы STRING (Szklarczyk et al., 2017). У млекопитающих криптохром утратил способность выступать в качестве циркадного фоторецептора, синхронизирующего организм с фоторежимом в обход зрительного пути фототрансдукции. Данные по влиянию мутаций и сверхэкспрессии *norpA* на продолжительность жизни дрозофилы обнаружить не удалось. Однако, по некоторым источникам (Fortini, Bonini, 2000), сверхэкспрессия *norpA* у плодовой мухи использовалась ранее для моделирования нейродегенерации. В то время как добавление комплекс-

ного сфинголипидного препарата (имитирует индукцию фосфолипазы C) в пищу продлевает жизнь дрожжей и дрозофил, индукция экспрессии фосфолипазы C в крысиных фибробластах приводит к их бласттрансформации (Chang et al., 1997). Выше было показано, что фосфолипаза C сопряжена в сигнальном каскаде с G-белком, который, в свою очередь, активируется группой рецепторов GPCR (G-protein coupled receptors), к ним причисляют TRP и TRPL. G-белки участвуют во множестве сигнальных каскадов. На модели *Caenorhabditis elegans* было выяснено, что особи-носители мутаций утраты функции субъединицы G_α (*odr-3* и *gra-1*), G_γ -субъединицы *grc-1* и особи с эктопической экспрессией G_α (*gra-11*) имели большую продолжительность жизни, нежели черви, не подвергавшиеся манипуляциям с генами, кодирующими элементы G-белка. Наиболее вероятным механизмом регуляции продолжительности жизни при участии G-белков у *C. elegans* является FOXO-опосредованный сигнальный путь. В экспериментах H. Lans и G. Jansen (2007) показано, что DAF-16/FOXO мутация, ведущая к утрате функции, полностью нивелирует эффекты всех вариантов мутаций субъединиц G-белка (Sheng et al., 2017).

Рецепторы TRP также участвуют в регуляции продолжительности жизни, при этом примеры этой связи можно найти, скорее, в семействах TRP-подобных белков, ассоциированных с термосенсорной системой, поскольку они изучены более глубоко, нежели подгруппы, участвующие в путях фототрансдукции. Достаточно давно известны механизмы синхронизации центрального осциллятора температурными стимулами, что может указывать на сопряженность механизмов температурной компенсации и детерминирования продолжительности жизни и циркадных ритмов, поскольку в перезапуске циркадного осциллятора участвует именно семейство рецепторов TRP (Poletini et al., 2015). Например, при активации низкими темпера-

Table 1. Effects of mutations in circadian rhythm genes on *D. melanogaster* longevity

Mutant genotype	Phenotype	Reference
<i>per^s</i>	ML reduction in males	Klarsfeld, Rouyer, 1998
<i>cyc⁰¹</i>	»	Hendricks et al., 2003
<i>per⁰¹</i>	»	Krishnan et al., 2009
<i>tim⁰¹ и per⁰¹</i>	»	Katewa et al., 2016
<i>cry⁰¹</i>	ML in males is reduced (–33 to –35 %)	Добровольская и др., 2016
<i>cry⁰²</i>	Insignificant ML increase in males (+3 %)	»
Ectopic expression of circadian rhythm genes in the central nervous system with the <i>Elav-Switch.Gal4 > UAS-“Gene”</i> system		
<i>cry</i>	ML increase in both sexes (to +15 %)	Dobrovol'skaya et al., 2016
<i>Clk</i>	ML reduction in females (–10 %)	Dobrovol'skaya et al., 2016; Solov'ev et al., 2018

Note. ML, median longevity.

Table 2. Comparison of the expression of genes for elements of the light transduction signaling pathway in *Drosophila melanogaster*

Gene	Protein	Mammalian homologs and orthologs	Change of the expression in heads on day 47 with reference to day 3, % (Zou et al., 2000)	Change of the expression in the light receptor on day 40 with reference to day 3, %, (Hall et al., 2017)
<i>norpA</i>	norpA	PLC	–34*	+29
<i>Galphaq</i>	G protein alpha q subunit	Gq	–31*	+29
<i>Gbeta13f</i>	G protein beta-subunit 13F	Gβ	–8*	+11
<i>Ggamma1</i>	G protein gamma-subunit	Gγ	+5	+5
<i>trp</i>	TRP	TRP	–17*	+57
<i>trpl</i>	TRPL	TRPL	–35*	+75
<i>inaC</i>	inaC	PKC	–16*	+10
<i>inaD</i>	inaD	–	–26*	–8
<i>inaF-B</i>	inaF-B	TRP-binding proteins	–21*	+89
<i>ninaC</i>	ninaC	Myosin III	–41*	–
<i>ninaE</i>	ninaE	Rh1	–12*	+84
<i>Rh2</i>	Rh2	Rh2	+6	–7
<i>Rh3</i>	Rh3	Rh3	+3	+35
<i>Rh4</i>	Rh4	Rh4	+60*	+127
<i>Rh5</i>	Rh5	Rh5	+14*	+59
<i>Rh6</i>	Rh6	Rh6	+3	+128
<i>Rh7</i>	Rh7	Rh7	+72	–30

Note. –, no data; *, only genes with different expression patterns in the experiment are shown (significant according to Student's *t* test, *p* < 0.05).

The comparison was performed with NCBI tools GEO Datasets: DataSetRecord GDS582, and Statistica 6.0.

турами TRPA-1 у *C. elegans* инициирует генетическую программу, которая активно способствует долголетию. Эта программа включает в себя такие этапы, как индукция притока ионов Ca²⁺, активацию кальций-чувствительной киназы PKC-2, FOXO-киназы SGK-1 и фактора транскрипции семейства FOXO DAF-16 (Xiao et al., 2015). Недавние исследования на мышах показали, что нокаут по *TRPV1* ведет к продлению жизни (Riera et al., 2014).

Произведя анализ транскриптомных данных из работы S. Zou с коллегами (2000), полученных на линии *w¹¹¹⁸* *D. melanogaster*, мы выяснили, что в головах 47-дневных имаго наблюдается повышение концентрации мРНК ро-

допсинов *Rh2-7* и снижение экспрессии родопсина 1, кодируемого *ninaE* на фоне значительного падения профилей экспрессии нижерасположенных элементов фототрансдукционного каскада. Относительные изменения экспрессии элементов представлены в табл. 2.

Ранее нами были получены данные о снижении экспрессии генов-детерминант циркадных ритмов с возрастом у дрозофилы (в головах самцов гены *cry*, *per* и *Clk*, по (Соловьёв и др., 2016) и *cry*, *per*, *tim*, *cyc* в тотальном гомогенате дрозофилы, по (Добровольская и др., 2016). Важно отметить, что эффекты возраст-зависимого снижения были показаны на тотальном гомогенате мух линии *w¹¹¹⁸*.

Любопытно отметить, что гены клеток самого фоторецептора, находящегося в фасетке, склонны с возрастом обнаруживать статистически не подтвердившуюся тенденцию к повышению профиля экспрессии, в отличие от генов, экспрессирующихся в остальных клетках головы дрозофил. В целом сравнение профилей экспрессии дало достаточно противоречивую картину, нуждающуюся в уточнении и проверке.

Гипотеза возрастной фоторезистентности

Данные, приведенные в ранее опубликованных работах, указывают на снижение с возрастом концентрации мРНК, экспрессируемых генами, кодирующими интра- и экстраокулярные фоторецепторы (Zou et al., 2000; Добровольская и др., 2016), а также элементы сигнального каскада фототрансдукции. Эта тенденция была обнаружена на дрозофиле (см. табл. 2), у которой компенсация недостаточности мРНК рецептора синего света *cry* продлевала жизнь. Проиллюстрировать сущность проблемы можно на примере патогенеза инсулинорезистентного диабета второго типа, при котором по тем или иным причинам снижается численность инсулиновых рецепторов, что вызывает инсулинорезистентность с характерными для нее нарушениями гомеостаза и гомеодинамики. Так, мы предлагаем по аналогии называть фоторезистентностью недостаточность рецептирующих свет и трансдуцирующих световой сигнал молекул в организме. Показано, что мутанты *cry⁰¹ D. melanogaster* проявляют повышенную чувствительность к голоданию (Добровольская и др., 2016). На млекопитающих описан механизм, который гипотетически может объяснить этот эффект. Белки CRY1 и CRY2 в норме подавляют глюконеогенез (модулируя глюкагоновый сигнальный путь и фосфорилирование CREB), а PER2, кроме этого, интенсифицирует накопление гликогена в печени. Таким образом, репрессорные элементы центрального осциллятора противостоят высвобождению глюкозы из депо в печени, что способствует наиболее эффективному расходованию гликогена (Chaudhari et al., 2017). У дрозофил мутация *cry⁰¹*, вероятно, препятствует нормальному ингибированию процесса высвобождения глюкозы из депо во время голодания, что и приводит к наблюдаемому эффекту снижения устойчивости.

На человеческой популяции прямой зависимости между экспрессией генов и фоторезистентностью пока установлено не было, однако сам феномен известен. Его иллюстрирует работа (Daneault et al., 2014), в которой на двух разновозрастных группах людей показана тенденция к утрате с возрастом способности формировать адекватный ответ на свет синего спектра, оказывающий стимулирующий эффект на когнитивные способности молодого организма. У пожилых испытуемых ответ на синий свет в подушке таламуса, амигдале, тегментуме, инсулярной, префронтальной и окципитальной коре был снижен на функциональной магнитно-резонансной томограмме в реальном времени относительно молодой группы, что может быть косвенно признано проявлением фоторезистентности, хотя и отличающейся, вероятно, на молекулярном уровне.

Подобное обсуждаемому явление было зарегистрировано у самцов мыши линии C57BL/6J. У старых животных

показано снижение экспрессии субъединицы NR2B и чувствительности к N-метил-D-аспаргату (NMDA – агонист глутаматергических рецепторов), участвующему в передаче светового сигнала и синхронизации активности супрахиазматического ядра с фоторежимом. Вследствие наблюдаемого снижения чувствительности к синхронизирующему воздействию света возникают нарушения циркадных ритмов физиологической активности, цикл которых перезапускается независимо от фоторежима из-за недостаточности рецептирующих и трансдуцирующих молекул, что вызывает дезадаптацию организма (Biello et al., 2018).

Принимая во внимание работы, обнаруживающие снижение риска смерти от различных причин при утрате зрения (Lehrer, 1981) и врожденной слепоте (Анисимов и др., 2013), можно предположить, что усиление фоторезистентности посредством снижения с возрастом экспрессии генов, кодирующих фоторецепторы и фототрансдукторы, является генетически детерминированной адаптацией к повреждающим стимулам фоторежима, возникшей еще на ранних этапах эволюции, когда живые организмы экспонировались не в пример большим дозам оптического и космического излучений, нежели мы можем зарегистрировать в настоящее время. Тесная связь элементов центрального осциллятора клетки и фотолиз, фотореактационные свойства некоторых криптохромов, а также способность элементов осциллятора участвовать в контроле клеточного цикла (Feillet et al., 2015) и репарации ДНК (Bee et al., 2015; Papp et al., 2015) служат подтверждениями нашего предположения о сопряженности механизмов фототрансдукции и контроля продолжительности жизни (Patel et al., 2016).

Acknowledgments

This work was supported by State Projects “Molecular mechanisms of ageing, longevity, and stress tolerance in *Drosophila melanogaster*”, State Registration No. AAAA-A18-118011120004-5; and «The combination of various factors (cold, lack of insolation, restricted diet, and geroprotector treatment) for the maximum prolongation of individual life in the genus *Drosophila*” No. 18-7-4-23, State Registration No. AAAA-A18-118011120008-3.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. Усп. физиол. наук. 2008;39(4):40-65. [Anisimov V.N. Pineal gland, biorhythms, and ageing. Uspehi Fiziologicheskikh Nauk = Advances in Physiological Sciences. 2008;39(4):40-65. (in Russian)]
- Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Борисенков М.Ф., Букалев А.В., Забежинский М.А., Панченко А.В., Попович И.Г., Семенченко А.В., Тындык М.Л. Световой режим, старение и рак. Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина. 2012;(7):29-30. [Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Borisenkov M.F., Bukalev A.V., Zabezhinsky M.A., Panchenko A.V., Popovich I.G., Semenchenko A.V., Tyndyk M.L. Light regimen, aging, and cancer. Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzhy Narodov. Seriya Meditsina = Bulletin of People's Friendship University of Russia. Medical Series. 2012;7:29-30. (in Russian)]

- Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалев А.В., Борисенков М.Ф., Попович И.Г., Забежинский М.А., Панченко А.В., Тындык М.Л., Юрова М.Н. Световой десинхронизм и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы. *Вопр. онкологии*. 2013;59(3):302-313. [Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Bukalev A.V., Borisenkov M.F., Popovich I.G., Zabezhinsky M.A., Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Yurova M.N. Light-induced desynchronization and risk of malignant tumors in laboratory animals: state of the problem. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2013;59(3):302-313. (in Russian)]
- Виноградова И.А., Анисимов В.Н. Световой режим Севера и возрастная патология. Петрозаводск, 2012. [Vinogradova I.A., Anisimov V.N. Light Regime in the North and Age-Related Pathology. Petrozavodsk, 2012. (in Russian)]
- Добровольская Е.В., Соловьёв И.А., Прошкина Е.Н., Москалев А.А. Влияние сверхактивации генов циркадных ритмов в различных тканях на стрессоустойчивость и продолжительность жизни *Drosophila melanogaster*: Теоретическая и прикладная экология. 2016;3:32-40. [Dobrovolskaya E.V., Solovyov I.A., Proshkina E.N., Moskaev A.A. Effects of circadian rhythm gene overactivation in different tissues on stress resistance and longevity in *Drosophila melanogaster*. *Teoreticheskaya i Prikladnaya Ekologiya = Theoretical and Applied Ecology*. 2016;3:32-40. (in Russian)]
- Лотош Т.А., Виноградова И.А., Букалев А.В., Анисимов В.Н. Модифицирующее влияние постоянного освещения на организм крыс в зависимости от сроков начала воздействия. *Фундаментальные исследования*. 2013;(5-2):308-313. [Lotosh T.A., Vinogradova I.A., Bukalev A.V., Anisimov V.N. Modifying influence of constant insolation on the rat body depending on the timing of the impact. *Fundamentalnye Issledovaniya = Fundamental Research*. 2013;5(2):308-313. (in Russian)]
- Москалев А.А., Малышева О.А. Роль светового режима в регуляции продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*. *Экология*. 2009;40(3):221-226. [Moskaev A.A., Malysheva O.A. Effect of illumination regime on life span in *Drosophila melanogaster*. *Russian Journal of Ecology*. 2009;40(3):206-212.]
- Москалев А.А., Малышева О.А. Роль генов транскрипционного фактора *dFOXO*, *dSIR2* и *HSP70* в изменении продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* при различных режимах освещения. *Экол. генетика*. 2010;8(3):67-80. [Moskaev A.A., Malysheva O.A. The role of genes for transcription factors *dFOXO*, *dSIR2*, and *HSP70* in lifespan alteration of *Drosophila melanogaster* under various light conditions. *Ekologicheskaya Genetika = Ecological Genetics*. 2010;8(3):67-80. (in Russian)]
- Москалев А.А., Шосталь О.А., Зайнуллин В.Г. Генетические аспекты влияния различных режимов освещения на продолжительность жизни дрозофилы. *Усп. геронтологии*. 2006;18:55-58. [Moskaev A.A., Shostal O.A., Zainullin V.G. Genetics aspects of the influence of different light regimes on *Drosophila* life span. *Uspekhi Gerontologii = Advances in Gerontology*. 2006;18:55-58. (in Russian)]
- Соловьёв И.А., Добровольская Е.В., Москалев А.А. Генетический контроль циркадных ритмов и старение. *Генетика*. 2016;52(4):393-412. DOI 10.7868/s001667581604010x. [Solovyov I.A., Dobrovolskaya E.V., Moskaev A.A. Genetic control of circadian rhythms and aging. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(4):343-361.]
- Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Panchenko A.V., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging. *Curr. Aging Sci*. 2012;5(3):170-177.
- Bee L., Marini S., Pontarin G., Ferraro P., Costa R., Albrecht U., Cellotti L. Nucleotide excision repair efficiency in quiescent human fibroblasts is modulated by circadian clock. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(4):2126-2137. DOI 10.1093/nar/gkv081.
- Biello S., Bonsall R., Atkinson D., Molyneux L., Harrington P.E., Lall G.M. Alterations in glutamatergic signaling contribute to the decline of circadian photoentrainment in aged mice. *Neurobiol. Aging*. 2018;66:75-84. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2018.02.013.
- Björn L.O. *Photobiology: the Science of Light and Life*. New York, 2015.
- Chang J.S., Noh D.Y., Park I.A., Kim M.J., Song H., Ryu S.H., Suh P.G. Overexpression of phospholipase C- γ 1 in rat 3Y1 fibroblast cells leads to malignant transformation. *Cancer Res*. 1997;57(24):5465-5468.
- Chaudhari A., Gupta R., Makwana K., Kondratov R. Circadian clocks, diets and aging. *Nutr. Healthy Aging*. 2017;4(2):101-112. DOI 10.3233/NHA-160006.
- Daneault V., Hebert M., Albouy G., Doyon J., Dumont M., Carrier J., Vandewalle G. Aging reduces the stimulating effect of blue light on cognitive brain functions. *Sleep*. 2014;37(1):85-96. DOI 10.5665/sleep.3314.
- Dibner C., Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J. Intern. Med*. 2015;277(5):513-527. DOI 10.1111/joim.12347.
- Feillet C., van der Horst G.T., Levi F., Rand D.A., Delaunay F. Coupling between the circadian clock and cell cycle oscillators: implication for healthy cells and malignant growth. *Front. Neurol*. 2015;6:96. DOI 10.3389/fneur.2015.00096.
- Fogle K.J., Baik L.S., Houl J.H., Tran T.T., Roberts L., Dahm N.A., Cao Y., Zhou M., Holmes T.C. CRYPTOCHROME-mediated phototransduction by modulation of the potassium ion channel β -subunit redox sensor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(7):2245-2250. DOI 10.1073/pnas.1416586112.
- Fortini M.E., Bonini N.M. Modeling human neurodegenerative diseases in *Drosophila*: on a wing and a prayer. *Trends Genet*. 2000;16(4):161-167. DOI 10.1016/S0168-9525(99)01939-3.
- Fuhr L., Abreu M., Pett P., Relogio A. Circadian systems biology: when time matters. *Comput. Struct. Biotechnol. J*. 2015;13:417-426. DOI 10.1016/j.csbj.2015.07.001.
- Giebultowicz J.M. The circadian system and aging of *Drosophila*. *Circadian Rhythms and Their Impact on Aging*. Cham, Switzerland. 2017;129-145. DOI 10.1007/978-3-319-64543-8_6.
- Hall H., Medina P., Cooper D.A., Escobedo S.E., Rounds J., Brennan K.J., Vincent C., Miura P., Doerge R., Weake V.M. Transcriptome profiling of aging *Drosophila* photoreceptors reveals gene expression trends that correlate with visual senescence. *BMC Genomics*. 2017;18(1):894. DOI 10.1186/s12864-017-4304-3.
- Hardeband R. Melatonin as a geroprotector: healthy aging vs. extension of lifespan. Ed. A.M. Vaiserman. *Anti-aging Drugs: From Basic Research to Clinical Practice*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. UK, 2017;474-495. DOI 10.1039/9781782626602-00474.
- Hardie R.C., Juusola M. Phototransduction in *Drosophila*. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2015;34:37-45. DOI 10.1016/j.conb.2015.01.008.
- Hendricks J.C., Lu S., Kume K., Yin J.C., Yang Z., Sehgal A. Gender dimorphism in the role of cycle (BMAL1) in rest, rest regulation, and longevity in *Drosophila melanogaster*. *J. Biol. Rhythms*. 2003;18(1):12-25. DOI 10.1177/0748730402239673.
- Hori M., Shibuya K., Sato M., Saito Y. Lethal effects of short-wavelength visible light on insects. *Sci. Rep*. 2014;4:7383. DOI 10.1038/srep07383.
- Ito C., Tomioka K. Heterogeneity of the peripheral circadian systems in *Drosophila melanogaster*: a review. *Front. Physiol*. 2016;7:8. DOI 10.3389/fphys.2016.00008.
- Kamdar B.B., Tergas A.I., Mateen F.J., Bhayani N.H., Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat*. 2013;138(1):291-301. DOI 10.1007/s10549-013-2433-1.
- Katewa S.D., Akagi K., Bose N., Rakshit K., Camarella T., Zheng X., Hall D., Davis S., Nelson C.S., Brem R.B., Ramanathan A., Sehgal A., Giebultowicz J.M., Kapahi P. Peripheral circadian clocks mediate dietary restriction-dependent changes in lifespan and fat metabolism in *Drosophila*. *Cell Metab*. 2016;23(1):143-154. DOI 10.1016/j.cmet.2015.10.014.

- Kim M., Subramanian M., Cho Y.H., Kim G.H., Lee E., Park J.J. Short-term exposure to dim light at night disrupts rhythmic behaviors and causes neurodegeneration in fly models of tauopathy and Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;495(2):1722-1729. DOI 10.1016/j.bbrc.2017.12.021.
- Kirkwood T.B. Evolution of ageing. *Nature.* 1977;270(5635):301-304. DOI 10.1038/270301a0.
- Klarsfeld A., Rouyer F. Effects of circadian mutations and LD periodicity on the life span of *Drosophila melanogaster*. *J. Biol. Rhythms.* 1998;13(6):471-478. DOI 10.1177/074873098129000309.
- Kloog I., Haim A., Portnov B.A. Using kernel density function as an urban analysis tool: Investigating the association between nightlight exposure and the incidence of breast cancer in Haifa, Israel. *Comput. Environ. Urban Syst.* 2009;33(1):55-63. DOI 10.1016/j.compenvurbsys.2008.09.006.
- Kloog I., Haim A., Stevens R.G., Barchana M., Portnov B.A. Light at night co-distributes with incident breast but not lung cancer in the female population of Israel. *Chronobiol. Int.* 2008;25(1):65-81. DOI 10.1080/07420520801921572.
- Kloog I., Stevens R.G., Haim A., Portnov B.A. Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide. *Cancer Causes Control.* 2010;21(12):2059-2068. DOI 10.1007/s10552-010-9624-4.
- Krishnan N., Kretschmar D., Rakshit K., Chow E., Giebultowicz J.M. The circadian clock gene period extends health span in aging *Drosophila melanogaster*. *Ageing (Albany N.Y.)*. 2009;1(11):937-948. DOI 10.18632/aging.100103.
- Lans H., Jansen G. Multiple sensory G proteins in the olfactory, gustatory and nociceptive neurons modulate longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Dev. Biol.* 2007;303(2):474-482. DOI 10.1016/j.ydbio.2006.11.028.
- Lehrer S. Blindness increases life span of male rats: pineal effect on longevity. *J. Chronic. Dis.* 1981;34(8):427-429. DOI 10.1016/0021-9681(81)90041-2.
- McLay L.K., Green M.P., Jones T.M. Chronic exposure to dim artificial light at night decreases fecundity and adult survival in *Drosophila melanogaster*. *J. Insect Physiol.* 2017;100:15-20. DOI 10.1016/j.jinsphys.2017.04.009.
- Moskalev A.A., Proshkina E.N., Belyi A.A., Solovyev I.A. Genetics of aging and longevity. *Russian Journal of Genetics: Applied Research.* 2017;7(4):369-384. DOI 10.1134/s2079059717040074.
- Ostrovsky M.A. Rhodopsin: Evolution and comparative physiology. *Paleontol. J.* 2017;51(5):562-572. DOI 10.1134/s0031030117050069.
- Papp S.J., Huber A.L., Jordan S.D., Kriebs A., Nguyen M., Moresco J.J., Yates J.R., Lamia K.A. DNA damage shifts circadian clock time via Hausp-dependent Cry1 stabilization. *Elife.* 2015;4. DOI 10.7554/eLife.04883.
- Patel S.A., Chaudhari A., Gupta R., Velingkaar N., Kondratov R.V. Circadian clocks govern calorie restriction-mediated life span extension through BMAL1- and IGF-1-dependent mechanisms. *FASEB J.* 2016;30(4):1634-1642. DOI 10.1096/fj.15-282475.
- Plachetzki D.C., Fong C.R., Oakley T.H. The evolution of phototransduction from an ancestral cyclic nucleotide gated pathway. *Proc. Biol. Sci.* 2010;277(1690):1963-1969. DOI 10.1098/rspb.2009.1797.
- Poletini M.O., Moraes M.N., Ramos B.C., Jeronimo R., Castrucci A.M. TRP channels: a missing bond in the entrainment mechanism of peripheral clocks throughout evolution. *Temperature (Austin).* 2015; 2(4):522-534. DOI 10.1080/23328940.2015.1115803.
- Randall A.S., Liu C.H., Chu B., Zhang Q., Dongre S.A., Juusola M., Franze K., Wakelam M.J., Hardie R.C. Speed and sensitivity of phototransduction in *Drosophila* depend on degree of saturation of membrane phospholipids. *J. Neurosci.* 2015;35(6):2731-2746. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1150-14.2015.
- Riera C.E., Huising M.O., Follett P., Leblanc M., Halloran J., Van An-del R., de Magalhaes Filho C.D., Merkwirth C., Dillin A. TRPV1 pain receptors regulate longevity and metabolism by neuropeptide signaling. *Cell.* 2014;157(5):1023-1036. DOI 10.1016/j.cell.2014.03.051.
- Shen J., Zhu X., Gu Y., Zhang C., Huang J., Xiao Q. Toxic effect of visible light on *Drosophila* life span depending on diet protein content. *J. Gerontol. Ser. A.* 2018. DOI 10.1093/gerona/gy042.
- Sheng Y., Tang L., Kang L., Xiao R. Membrane ion channels and receptors in animal lifespan modulation. *J. Cell. Physiol.* 2017;232(11): 2946-2956. DOI 10.1002/jcp.25824.
- Shostal O.A., Moskalev A.A. The genetic mechanisms of the influence of the light regime on the lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Front. Genet.* 2012;3:325. DOI 10.3389/fgene.2012.00325.
- Solovev I., Shaposhnikov M., Kudryavtseva A., Moskalev A. *Drosophila melanogaster* as a model for studying the epigenetic basis of aging. *Epigenetics of Aging and Longevity.* Elsevier: Academic Press, 2018; 293-307. DOI 10.1016/B978-0-12-811060-7.00014-0.
- Song B.M., Lee C.H. Toward a mechanistic understanding of color vision in insects. *Front. Neural Circuits.* 2018;12(16). DOI 10.3389/fncir.2018.00016.
- Szklarczyk D., Morris J.H., Cook H., Kuhn M., Wyder S., Simonovic M., Santos A., Doncheva N.T., Roth A., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D362-D368. DOI 10.1093/nar/gkw937.
- Wolff T., Ready D.F. Pattern formation in the *Drosophila* retina. *The Development of Drosophila melanogaster.* N.Y. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1993;2:1277-1325.
- Xiao R., Liu J., Xu X.Z. Thermosensation and longevity. *J. Comp. Physiol. A-Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 2015;201(9):857-867. DOI 10.1007/s00359-015-1021-8.
- Zou S., Meadows S., Sharp L., Jan L.Y., Jan Y.N. Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97(25):13726-13731. DOI 10.1073/pnas.260496697.

ORCID ID

I.A. Solovev orcid.org/0000-0002-1038-2271

M.V. Shaposhnikov orcid.org/0000-0002-4625-6488

A.A. Moskalev orcid.org/0000-0002-3248-1633