**Трансляционная нейробиология зебраданио (*Danio rerio*)**

А.В. Калуев1-7,\* M.M. Котова6, Д.С. Галстян1-3, T.O. Колесникова6

1ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

2ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени

В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

3ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургической технологии

им. акад. А.М. Гранова» Министерства здравоохранения РФ

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

4ФГБ НУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 4

5ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт»

141701, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

6АНО ОВО «Научно-технологический университет «Сириус»»

354340, Краснодарский край, пгт. Сириус, Олимпийский пр-т., д. 1

7ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет»

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

\*email: avkalueff@gmail.com

**Ключевые слова:** болезни мозга, экспериментальные модели, зебраданио

Зебраданио (zebrafish, *Danio rerio*) – небольшая пресноводная костная рыба, которая сегодня все более активно применяется в биомедицинских исследованиях, в том числе в нейробиологии и биологической психиатрии. По числу использованных в год животных на сегодня зебраданио является вторым (после мышей) модельным объектом в биомедицине. Значимость данной модели также обусловлена простотой ее использования в эксперименте, низкой стоимостью, консервативностью физиологии рыб, достаточно высокой генетической гомологией с людьми (70%), быстрым развитием, а также потенциалом высокопроизводительного биоскрининга препаратов и генетических мутаций.

На основании 15-летнего опыта экспериментальной работы лаборатории, в докладе будут сформулированы принципы применения зебраданио в исследованиях ряда патологий мозга (острого и хронического стресса, тревоги, депрессии и др.) и изучении их молекулярных механизмов. Будут рассмотрены существующие поведенческие модели для изучения патогенеза центральной нервной системы (ЦНС), а также приведены новые собственные данные о важной роли зебраданио в нейробиологических исследованиях памяти. Также будет продемонстрирована успешность мультидисциплинарной интеграции моделей на зебраданио с новейшими методами биологических исследований - молекулярной биологии, биоинформатики, омиксных технологий и методов химической биологии. Например, при хроническом стрессе поведенческие аффективные синдромы взрослых зебраданио сопровождаются изменением нейрохимии (метаболизма серотонина и дофамина в теленцефалоне), а также изменениями мозговой экспрессии генов рецепторов нейротрансмиттеров, ряда глиальных биомаркерных генов, а также цитоскелетных генов и генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины.

Особо будут рассмотрены нейроиммунные и эпигенетические процессы при патогенезе ЦНС на моделях зебраданио, а также изменения в экспрессии апоптотических генов в мозге рыб. В докладе также будут приведены собственные данные по применению систем искусственного интеллекта (ИИ) для изучения поведения зебраданио, в том числе при действии широкого спектра нейротропных препаратов, включая анксиолитики, антидепрессанты, психостимулянты и галлюциногены. Будет рассмотрена трансляционная релевантность таких данных.

В целом, зебраданио является стратегическим и перспективным модельным организмом для исследований в области трансляционной нейробиологии, а также для создания новых моделей патогенеза ЦНС и поиска новых лекарственных средств для лечения широкого спектра заболеваний мозга человека. Следует особо подчеркнуть важность исследований патогенеза заболеваний ЦНС на зебраданио, эволюционная консервативность и простота лабораторного применения которых успешно выявляют новые биомаркеры, механизмы сложных гетерогенных заболеваний мозга, а также потенциальные мишени для их коррекции. При этом особенности биологии и нейрофизиологии зебраданио позволяют решать дополнительные экспериментальные задачи, тем самым дополняя сведения, полученные в более традиционных экспериментальных (животных) моделях на грызунах.

**TRANSLATIONAL NEUROBIOLOGY OF ZEBRAFISH (*DANIO RERIO*)**

A.V. Kalueff1-7,\*, M.M. Kotova6, D.S. Galstyan1-3, T.O. Kolesnikova6

1Saint Petersburg State University

199034, St. Petersburg, University emb., 7-9

2Almazov National Medical Research Center, the Ministry of Health of Russian Federation

197341, St. Petersburg, Akkuratov Str., 2

3Granov Scientific Research Center for Radiology and Surgical Technology,

the Ministry of Health of Russian Federation

197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningrad Str., 70

4Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine

630117, Novosibirsk, Timakov Str., 4

5Moscow Institute of Physics and Technology

141701, Dolgoprudny, Institute Lane, 9

6Sirius University of Science and Technology

354340, Krasnodar Region, Sirius Federal Territory, Olympic Ave., 1

7Ural Federal University

620075, Yekaterinburg, Lenin Ave., 51

\*email: avkalueff@gmail.com

**Key words:** brain disorders, experimental models, zebrafish

The zebrafish (*Danio rerio*) is a small freshwater teleost fish species which is presently increasingly utilized in biomedical research, including neuroscience and biological psychiatry. Based on the number of animals tested per year globally, today zebrafish is the second (after mice) most used model object in biomedicine. The significance of this model is also due to its ease of use in the experiments, low cost, conservation of fish physiology, relatively high genetic homology with humans (70%), rapid development, and the potential for high-throughput bioscreening of drugs and genetic mutations.

Based on 15 years of experimental work of this laboratory, we will formulate the principles of using zebrafish in studying various brain pathologies (e.g., acute and chronic stress, anxiety, depression) and probing their molecular mechanisms. Existing behavioral models for studying the pathogenesis of the central nervous system (CNS) will also be reviewed, as well as new own data on the important role of zebrafish in neurobiological studies of memory. The success of the multidisciplinary integration of zebrafish models with the latest biological research methods - molecular biology, bioinformatics, omics technologies and chemical biology methods - will also be demonstrated. For example, under chronic stress, behavioral affective syndromes in adult zebrafish are accompanied by changes in neurochemistry (metabolism of serotonin and dopamine in the telencephalon), as well as changes in the brain expression of neurotransmitter receptor genes, glial biomarker genes, cytoskeletal genes and genes encoding pro- and anti-inflammatory cytokines.

Special consideration will be given to neuroimmune and epigenetic processes in the CNS pathogenesis in zebrafish models, as well as changes in brain expression of apoptotic genes. We will also present own data on using the artificial intelligence (AI) systems to study zebrafish behavior, including after a wide range of neurotropic drugs, such as anxiolytics, antidepressants, psychostimulants and hallucinogens.

In general, zebrafish is a strategic and promising model organism for translational neuroscience research, as well as for creating new models of CNS pathogenesis and searching for new drugs for the treatment of various human brain diseases. The importance of studies of CNS pathogenesis in zebrafish is especially emphasized by the evolutionary conservatism and ease of laboratory application, successfully revealing novel biomarkers of brain diseases, as well as potential targets for their correction. At the same time, selected specific features of the biology and neurophysiology of zebrafish enable solving additional experimental problems, thereby complementing data and findings obtained in more traditional experimental (animal) models in rodents.