

## РОЛЬ МОБИЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ГЕНОМЕ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Л.А. Васильева<sup>1,2</sup>, О.В. Антоненко<sup>1</sup>, И.К. Захаров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: ratner@bionet.nsc.ru;

<sup>2</sup> Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Открытие мобильных генетических элементов (МГЭ) породило проблему выяснения их роли в геномах генетических объектов. Накопившиеся за три последних десятилетия экспериментальные данные позволяют сделать ряд выводов, касающихся поведения и роли МГЭ в геномах. Так, в настоящее время известно, что спонтанная скорость инсерций транспозиций мобильных генетических элементов у дрозофилы в целом на 1–2 порядка величин выше спонтанной скорости возникновения рецессивных мутаций и составляет  $10^{-4}$ – $10^{-5}$  событий на сайт на геном за поколение. Считается, что большинство олигогенных (майор-генных) мутаций – результат инсерций МГЭ. Кроме того, МГЭ могут изменять функцию и активность мажорных и минорных генов, так как в своей структуре содержат мотивы систем управления и энхансеры, состоящие из нескольких модулей и поэтому способные связываться с различными регуляторными белками, активирующими процесс транскрипции. В результате кроссинговера между LTR (длинные концевые повторы) могут возникать хромосомные перестройки различных типов: делеции, дупликации, инверсии. МГЭ могут достраивать теломерные концы хромосом, участвовать в горизонтальном переносе генов. МГЭ откликаются вспышкой транспозиций при различных стрессовых воздействиях на геномы.

В работе представлены данные по оценке скоростей индукции транспозиций при внешних стрессовых воздействиях, таких, как холодовой и тепловой шок, пары этанола,  $\gamma$ -облучение. Показано, что внешние стрессовые воздействия увеличивают скорость индукции транспозиций МГЭ на 1–2 порядка величин по сравнению со спонтанной скоростью и составляют  $10^{-2}$ – $10^{-3}$  на сайт на геном за поколение. Кроме того, в результате действия таких генетических факторов, как аутбридинг, инбридинг и селекция, также происходит существенное изменение паттерна мобильных генетических элементов в геноме.

Таким образом, можно заключить, что система мобильных генетических элементов в геномах столь же реальна и универсальна, как система SOS-репарации и система гормонального контроля. Можно предположить, что МГЭ выполняют функцию своего рода рецепторов стрессирующих сигналов, инициирующих вспышки транспозиционной изменчивости в критические периоды эволюции популяций. Это может приводить к быстрому преобразованию гомеостатической видовой нормы и, возможно, к видообразованию. Можно предположить, что наличие МГЭ, в частности в геномах эукариот, дает возможность популяциям в целом выживать в резко измененных условиях среды. Следовательно, можно считать, что МГЭ непосредственно участвуют в экспрессии генов, контролирующей признаки, в селекции и эволюции.

**Ключевые слова:** ДНК, мобильные генетические элементы, изогенизация, инбридинг, аутбридинг, селекция, стрессовые условия, индукция транспозиций МГЭ, *Drosophila melanogaster*.

Мобильные генетические элементы (МГЭ) – это дискретные сегменты ДНК, имеющие нефиксированную локализацию на хромосоме и способные перемещаться по геному.

Мобильные элементы были обнаружены в 1950 г. Б. Мак Клинтон (McClintok, 1950, 1951; Federoff, 1994), изучавшей изменчивость окраски зерен кукурузы. За открытие мобильных ге-

нетических элементов в 1983 г. Б. Мак-Клинтон была удостоена Нобелевской премии. В 1960-х гг. МГЭ были обнаружены у микроорганизмов, в конце 1970-х гг. – у дрозофилы, практически одновременно в США и в СССР. В США МГЭ были обнаружены группой генетиков, возглавляемых Д. Хогнесом (Rubin *et al.*, 1976; Finnegan *et al.*, 1978; Strobel *et al.*, 1979; Young, 1979), в СССР – коллективом генетиков во главе с Г.П. Георгиевым (Ananiev *et al.*, 1978; Plyin *et al.*, 1978; Георгиев, Гвоздев, 1980). Высокогомологичные последовательности МГЭ к настоящему времени обнаружены у различных видов, даже таких далеко отстоящих друг от друга по эволюционному статусу, как нематоды и млекопитающие (Arkhipova *et al.*, 1995; Zupunski *et al.*, 2001; Mobile DNA, 1989). МГЭ у видов таких родов, как *Drosophila* и *Arabidopsis*, могут занимать до 30 % всего генома (Biemont, Vieira, 2005), у млекопитающих – около половины генома, а у амфибий и растений – от 70 до 90 % (Иващенко, Гришаева, 2009). Показано, что у дрозофилы МГЭ являются существенной частью генома прокариот и эукариот и составляют 4–6 % эухроматина и 50–60 % гетерохроматина (Kaminker *et al.*, 2002). Одним из первоначальных предположений было то, что МГЭ играют роль «эгоистических геномных паразитов» (Doolittle, Sapienza, 1980; Orgel, Crick, 1980). Однако к настоящему моменту многочисленные исследования преумножают значение МГЭ как в геноме, так и в эволюции. Показано, что инсерции (внедрение) и эксцизии (вырезание) МГЭ могут вызывать значительные изменения в функционировании генома (Strand, McDonald, 1989). Следовательно, они могут преобразовывать генетическое разнообразие в популяциях и, тем самым, быть участниками селекционных процессов и эволюции в целом (Engels, 1989; Finnegan, 1992).

МГЭ обладают собственными механизмами перемещения в геноме или могут их утрачивать в процессе размножения в геноме. Они выполняют разнообразные функции, и активация различных семейств МГЭ может иметь как отрицательные, так и положительные последствия для генома хозяина (Strand, McDonald, 1989; Гвоздев, 1998). Однако до сих пор вопрос о функциях МГЭ в геноме остается до конца невыясненным и требует дальнейшего

изучения. В настоящее время в кругу научных интересов находится ряд весьма существенных проблем: проблема взаимоотношения МГЭ с геномом хозяина, механизмы транспозиций МГЭ, активация перемещений МГЭ в ответ на действие неблагоприятных (стрессовых) факторов, участие в селекционном процессе, а также проблема роли МГЭ в эволюции (см. обзоры: Mobile DNA, 1989; Евгеньев, 2007; Чересиз и др., 2008).

Изучение роли МГЭ в геномах осуществляется с использованием современных информационных технологий. Имеются базы данных по секвенированным фрагментам геномной ДНК ряда организмов, и это значительно облегчает как поиск самих повторяющихся последовательностей в структуре отдельных геномов, так и выявление общих закономерностей их поведения. Изучена структура многих мобильных элементов. Это позволило выявить в МГЭ такие структурные элементы, благодаря действию которых МГЭ способны оказывать влияние на экспрессию генов, подпадающих под их контроль. Изучение роли МГЭ в геномах облегчается тем, что общее число МГЭ у дрозофилы относительно мало – около  $10^3$  копий на гаплоидный хромосомный набор, а сходство нуклеотидных последовательностей внутри каждого семейства очень велико. Кроме того, частоты транспозиций при стрессовых воздействиях, которым подвергаются геномы и популяции в целом, так существенно отличаются от частот спонтанных транспозиций, что удается безошибочно зафиксировать все происходящие изменения паттернов МГЭ.

Одним из наиболее удобных экспериментальных объектов для изучения роли МГЭ в геноме является *Drosophila melanogaster*, при работе с которой можно использовать уникальные методы исследования. С разработкой метода гибридизации *in situ* МГЭ на политенных хромосомах дрозофилы стало доступно изучение поведения мобильных генетических элементов в различных ситуациях. Например, анализ паттерна МГЭ у потомков, родители которых были подвергнуты внутренним физиологическим стрессам, таким, как селекционное давление, инбридинг, изогенизация, аутбридинг, и стрессам от внешних факторов: гамма-облучения, шоковой температуры, алкоголя, детергентов и др.

### Классификация мобильных генетических элементов

Классификация мобильных генетических элементов основана на различиях в их структуре и связанных с ней механизмах перемещения в геноме. По основным признакам все обнаруженные до настоящего времени семейства МГЭ представлены 3 классами (табл. 1).

Таблица 1

Классификация мобильных элементов  
(Иващенко, Гришаева, 2009)

Классы мобильных элементов	Мобильные элементы
Класс I: ДНК-транспозоны	IS <i>P, hobo</i> <i>Tc-1</i> <i>mariner</i> <i>Tc1/mariner</i> <i>Helitron (Y2)</i> <i>MITEs (miniature inverted-repeat transposable elements)</i>
Класс II: автономные ретротранспозоны	
I подкласс: ретротранспозоны с LTR включая ретровирусы	<i>gypsy, copia</i> <i>Ty3, Ty5</i> <i>HIV, MLV</i> <i>МДГ1, МДГ2</i>
II подкласс: ретротранспозоны без LTR, или ретропозоны	<i>I, jockey</i> <i>L1 (LINE),</i> <i>Alu (SINE)</i> <i>другие SINEs</i> <i>R1</i> <i>R2</i> <i>he-TA, TART</i> <i>TRAS1, SART1</i> <i>IAP</i>
III подкласс	<i>Penelope-like elements (PLEs)</i>
Класс III: Пассивные элементы типа fold-back	FB TU

### Класс I. ДНК-транспозоны или классические транспозоны

К классу I относят МДГ, кодирующие фермент транспозазу, которая способна узнавать концы «своего» элемента и по этим концам вырезать его из хромосомы или встраивать в хромосому генома хозяина. Такой механизм перемещения МГЭ получил название «ДНК–ДНК перемещение» (Сапу *et al.*, 1998). ДНК-транспозоны первоначально были открыты у бактерий, но к настоящему времени обнаружены в геномах многих эукариот включая дрожжи, насекомых, червей, животных и человека. Транспозоны имеют небольшие размеры, ограничены с двух сторон короткими инвертированными повторами (ITR). Таким образом, ITR фланкируют открытую рамку считывания (ORF), определяющую синтез транспозазы, которая необходима для перемещения элемента. ITR сближаются, узнаются транспозазой и точно отрезаются от соседних участков ДНК хозяина. Первичная структура ITR у разных семейств ДНК-транспозонов различна.

### Класс II. Ретротранспозоны

К этому классу относят элементы, которые в процессе своего перемещения сначала синтезируют цепь РНК, с которой затем с помощью фермента обратной транскриптазы синтезируется комплементарная цепь ДНК. После удвоения двуцепочечная ДНК способна встраиваться в различные районы хромосом хозяина. Такой способ встраивания получил название ДНК–РНК–ДНК механизма (Finnegan, 1989).

Класс ретротранспозонов включает три подкласса: **LTR-ретротранспозоны и ретровирусы, non-LTR-ретротранспозоны и ретроэлементы (*Penelope-like elements*)**.

**Подкласс LTR-ретротранспозонов и ретровирусов.** В подкласс LTR-ретротранспозонов входят и ретровирусы, сходные с ними по строению. Центральные районы элементов этого подкласса с обоих концов фланкированы длинными терминальными повторами (LTR). Для каждого семейства характерны свои терминальные повторы. Они отличаются длиной, варьирующей в пределах от 250 до 500 п.о. (Arkhipova *et al.*, 1995) и нуклеотидной последовательностью,

которая обычно много консервативнее, чем остальные части элемента (Kulguskin *et al.*, 1991). Основной чертой этих элементов является активная транскрипция РНК. Ретротранс-позоны и ретровирусы содержат гены *gag* и *pol*, которые кодируют антигены групповой специфичности, обратную транскриптазу, рибонуклеазу и интегразу для обеспечения обратной транскрипции кДНК с РНК. Различия между семействами ретротранспозонов и ретровирусов связаны с геном *env*, который кодирует белок оболочки вирусов, давая вирусам возможность перемещаться между клетками. У ретротранспозонов с LTR имеются только остатки этого гена, что обуславливает их внедрение только в тот геном, из которого они были вырезаны (Иващенко, Гришаева, 2009). LTR-ретротранспозоны распространены в геномах практически всех эукариот: в ДНК растений, грибов, позвоночных и беспозвоночных животных.

**Подкласс non-LTR-ретротранспозонов или ретропозонов.** К подклассу non-LTR-ретротранспозонов или ретропозонов относятся *LINE*- (long interspersed nuclear element) и *SINE*- (short interspersed nuclear element) элементы. Известно около 20 семейств элементов группы LINE, в частности *F*, *G*, *Doc*, *jockey*, *Helena*, *Het-A*, *TART* у дрозофилы, *L1* у млекопитающих, *ingi* у трипаносомы и *cin4* у кукурузы и т. д. Длина полно-размерных ретропозонов составляет 3,5–8 т.п.н. Они обладают двумя рамками считывания (ORF), которые кодируют ферменты, необходимые для их перемещения. Основными продуктами ORF являются белок, а также эндонуклеаза и обратная транскриптаза. У ретропозонов в отличие от LTR-ретротранспозонов процесс обратной транскрипции происходит на ядерной ДНК с использованием сайта-мишени в качестве праймера (Cost *et al.*, 2002). Большинство ретропозонов не являются сайт-специфичными и могут мигрировать в очень большое число сайтов (Иващенко, Гришаева, 2009). Надсемейство ретроэлементов *SINE* включает короткие (около 300 п.н.) и рассеянные по геному последовательности. Они найдены в геномах человека, грызунов, рыб, лягушек, растений и насекомых. Для этого семейства характерно присутствие центрального района, повторяющего 3'-нетранслируемый участок элементов *LINE* (Каритонов, Jurka, 2003). Предполагается,

что *LINE* могут влиять на подвижность *SINE*-элементов (Caru, 1998).

**Подкласс ретроэлементов (Penelope-like elements).** *Penelope*-подобные элементы представляют собой необычный класс ретротранспозонов, которому присущи характеристики всех ретроэлементов. *Penelope* был впервые обнаружен в геноме *Drosophila virilis* как элемент, играющий основную роль в процессе гибридного дисгенеза. Позже *Penelope*-подобные элементы были найдены в геномах многих эукариот: у ракообразных, червей, рыб, амфибий и пресмыкающихся. Как и у ретропозонов, у них часто прослеживается наличие усеченного 5'-конца и варьирующих по длине дупликаций сайтов-мишеней. С другой стороны, некоторые из них имеют LTR либо в прямой, либо в инвертированной ориентации. Важным обстоятельством является то, что у всех элементов этого нового семейства найден классический интрон в гене, кодирующем обратную транскриптазу (Иващенко, Гришаева, 2009).

### Класс III. Пассивные элементы типа fold-back

К этому классу относят семейство элементов FB (fold-back). Размеры этих МГЭ варьируют от нескольких сотен до нескольких тысяч пар оснований. Длинные инвертированные повторы, расположенные на концах FB-транспозонов, имеют достаточно сложную внутреннюю организацию из более мелких повторов, которые представляют собой тандемные копии простых последовательностей, разделенных длинными участками различающихся последовательностей (Иващенко, Гришаева, 2009).

Такие элементы обнаружены у дрозофилы (Vivas *et al.*, 1999), растений (Macas *et al.*, 2003). Было показано, что некоторые нестабильные мутации у дрозофилы были вызваны инсерциями FB (Caceres *et al.*, 2001). Механизм перемещения FB элементов пока не известен.

### Структура МГЭ *mdg2* и *hobo*

На наш взгляд, наибольший интерес среди всех типов МГЭ представляют ретротранспозоны, такие, как *mdg1*, *mdg2*, *copia* и др. Они являются наиболее широко и разнообразно



представленной группой МГЭ. Кроме того, в большом количестве экспериментов использованы транспозоны, такие, как *P*-элемент, *hobo* и др. В нашей работе исследованы паттерны ретротранспозонов *mdg1* и *mdg2*, относящихся к надсемейству *gypsy-Ty3* элементов подкласса LTR-ретротранспозонов, а также для контраста – транспозон *hobo* (бродяга). В качестве примера на рис. 1 и 2 представлены схемы строения ретротранспозона *mdg2* и транспозона *hobo*.

Показано, что МГЭ содержат широкое разнообразие регуляторных мотивов, среди которых наиболее интересны энхансеры и сайты теплового шока или, вернее сказать, мотивы этих сайтов. Известно, что энхансеры способны в десятки и сотни раз усиливать транскрипцию генов, находящихся на расстоянии до 5000 н.п. от этих генов (Maniatis *et al.*, 1987). Так, И.А. Шахмурадов с соавт. (1989) методом контекстного анализа показали, что в структуре многих МГЭ (в том числе *mdg1*, *mdg2*, *mdg4*, *copia*) имеются мотивы энхансероподобных сайтов. Кроме того, обнаружены регуляторные сайты теплового шока (РСТШ), присутствующие в 5'-областях перед началом транскрипции эукариотических генов и проявляющие эффект теплового шока. Несмотря на то что у *mdg2* дрозофилы такой вариант РСТШ не обнаружен, это не исключает возможного присутствия в структуре

этого МГЭ других РСТШ (см. также: McDonald *et al.*, 1987). Отметим, однако, что наличие РТСШ-подобного сайта еще не гарантирует его функционирование. Однако появление вблизи функционального гена в результате инсерции дополнительного энхансера способно резко активизировать или супрессировать этот ген. Инсерция МГЭ, содержащая РСТШ, способна подчинить соседние гены системе теплового шока и сделать их чувствительными к стрессовым факторам окружения.

### Индукция транспозиций МГЭ внешними средовыми и физиологическими стрессовыми воздействиями

Впервые предположение о том, что увеличение скоростей перемещения МГЭ в геномах в результате воздействия неблагоприятных средовых и физиологических факторов было высказано первооткрывательницей мобильных элементов Б. Мак-Клинтон (McClintock, 1956, 1978, 1980, 1984). Индукция транспозиций МГЭ стрессовыми внешними и физиологическими воздействиями также изучалась Д. Страндом и Дж. Макдональдом (Strand, McDonald, 1989), Н. Юнаковичем с соавторами (Junakovic *et al.*, 1986), К. Бьемоном с сотрудниками (Arnault, Viemont, 1989), Л.З. Кайдановым с соавт. (Гвоз-

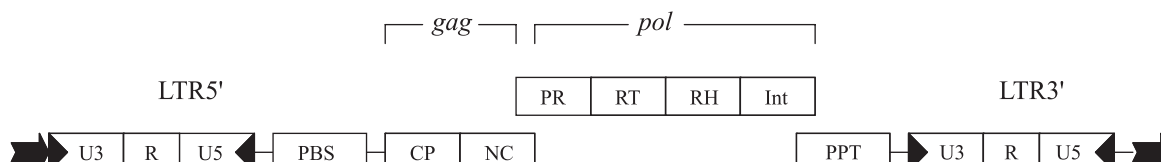


Рис. 1. Структура МГЭ надсемейства *gypsy-Ty3* (по: Will *et al.*, 1981; Yuki *et al.*, 1986; Capy *et al.*, 1998).

LTR5'(3') – прямые длинные концевые повторы, содержащие три функциональных домена (U3, R, U5); PBS – тРНК-праймер-связывающий сайт; *gag* – первая открытая рамка считывания, имеющая гомологию с геном *gag* ретровирусов, который кодирует белковые компоненты нуклеопротеиновой сердцевины вириона (CP – белок суперкапсида, NC – белок ядерного капсида); *pol* – вторая открытая рамка считывания, напоминающая вирусный ген *pol*, который кодирует все белки, необходимые для транскрипции (PR – протеаза, RT – ревертаза, RH – РНКза Н, Int – интеграз); PPT – обогащенная пуринами последовательность.

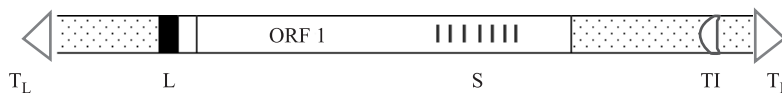


Рис. 2. Структура мобильного элемента *hobo* (по: Гришаева, Иващенко, 1997).

ORF – открытая рамка считывания;  $T_L$  и  $T_R$  – левый и правый концевые инвертированные повторы; TI – усеченная копия концевого повтора; S – 15 копий короткого повтора; L – 2 копии длинного повтора.

дев, Кайданов, 1986; Кайданов и др., 1996а, б), Л.А. Васильевой и В.А. Ратнером с соавторами (Васильева и др., 1987а, б, 2004; Ratner *et al.*, 1992; Аникеева и др., 1994; Бубенщикова и др., 2002). В исследованиях было обнаружено, что стрессовые воздействия в той или иной степени увеличивают скорость индукции транспозиций мобильных генетических элементов. П. Барсанти и Г. Палумбо показали, что действие теплового шока значительно увеличивает частоту реверсий к дикому типу инсерционных мутантов *w<sup>a</sup>* и что эти реверсии коррелируют с эксцизиями элемента  *copia*  из локуса *white* (Barsanti, Palumbo, 1985).

Т.И. Герасимовой с соавторами описаны «транспозиционные взрывы» в отдельных генеративных клетках, которые могут возникать после генетического воздействия или спонтанно в линиях дрозофил, скорости транспозиций МГЭ могут флуктуировать от времени года (Герасимова и др., 1984; Gerasimova *et al.*, 1984; Герасимова, 1985, 1990). Эта же группа исследователей изучала действие химических агентов, в частности митомицина *C*, анализируя рисунок распределения МГЭ *gypsy* в политенных хромосомах. В результате были обнаружены одиночные транспозиции *gypsy*, которые, по мнению авторов (Георгиев и др., 1988), возникли при активации процесса гомологичной рекомбинации митомицином *C*. Кроме того, транспозиции некоторых МГЭ индуцируются в *P-M*- и *I-R*-системах дрозофилы при дисгенных скрещиваниях (Engels, 1989). Т. Маккей с сотрудниками (Shrimpton *et al.*, 1987; Mackay, 1988) путем дисгенных скрещиваний в *P-M*-системе индуцировали изменчивость числа абдоминальных и стерноплевральных щетинок у дрозофилы. Затем производили отбор в течение ряда поколений на увеличение или уменьшение этих количественных признаков. В результате в селекционных линиях было найдено значительное число транспозиций *P*-элемента, в том числе вновь приобретенных локализаций, многие из которых были «горячими», т. е. встречались многократно в повторных экспериментах. В этом случае признаки не были непосредственно связаны с приспособленностью.

В работах Стренда и Макдональда (Strand, McDonald, 1985), Юнаковича (Junakovic *et al.*, 1986) было показано, что на активность МГЭ, в

частности, влияют такие факторы, как шоковая тепловая обработка, ультрафиолетовое излучение (УФ) и  $\gamma$ -облучение. Получены результаты по инсерционному перемещению МГЭ  *copia* , позволяющие авторам сформулировать гипотезу о том, что позиция и регуляторная активность ретроподобных элементов внутри локусов могут значительно повлиять на фенотип мутационного признака. Прямое доказательство индукции транспозиций МГЭ *mdg2* при помощи различных стрессовых воздействий было получено сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических систем ИЦиГ СО РАН. В изогенных линиях, самцы которых были подвергнуты температурному шоку или  $\gamma$ -облучению, или были обработаны парами этанола, многочисленные транспозиции были обнаружены в следующем поколении потомков (табл. 2–4). При обработке самцов температурным шоком (табл. 2) в 18 сайтах политенных хромосом присутствуют инсерции транспозиций *mdg2*.

При обработке самцов  $\gamma$ -облучением (30 Гр) в первом поколении потомков, полученных от облученных самцов, транспозиции обнаружены только в 3 сайтах. Однако в 12-м поколении число сайтов, в которых зафиксирована метка, увеличилось до 17. На основании полученных данных можно заключить, что однократное  $\gamma$ -облучение приводит к увеличению скорости перемещения МГЭ, и в последующих поколениях эффект облучения не только сохраняется, но и усиливается.

После обработки самцов парами этанола (от 1,5 до 3 мин) эффект перемещения МГЭ в потомстве этих самцов был отмечен во всех случаях (табл. 4). По-видимому, даже самые незначительные дозы паров этанола (1,5 мин) способны активизировать перемещение МГЭ.

Кроме того, было изучено влияние таких физиологических факторов, как изогенизация, инбридинг, аутбридинг (табл. 5) и селекция на увеличение скоростей индукции транспозиций МГЭ (Горячкова, Васильева, 1991; Васильева и др., 1995; Ратнер, Васильева, 1996; Фурман, Бухарина, 1996а, б, 1997; Васильева, Ратнер, 2003). Результаты исследования влияния процесса изогенизации на транспозиционную активность МГЭ выявили, во-первых, что наибольшее число транспозиций возникает при аутбридинге – 68 из 138 событий. Во-вторых, достаточно большое

Таблица 2

Паттерн локализации *mdg2*  
в изогенной линии № 51  
до и после температурного шока (ТТШ)\*

Политенные хромосомы и их сайты	Изогенная линия № 51	
	до ТТШ <i>n</i> = 17	после ТТШ <i>n</i> = 85
<i>X</i> 3С	–	♦(1)
4В	–	♦(1)
<i>2L</i> 22В	–	♦(1)
28А	–	♦(8)
34В	–	♦(4)
<i>2R</i> 43В	–	♦(58)
56Е	–	♦(4)
60В	–	♦(17)
<i>3L</i> 63А	–	♦(1)
67А	–	♦(1)
75С	–	♦(2)
<i>3R</i> 83D	–	♦(1)
86D	–	♦(6)
87В	–	♦(2)
87F	–	♦(2)
94D	–	♦(1)
97DE	–	♦(7)
98Е	–	♦(6)

Примечание. \* Здесь и далее приведены только те сайты, в которых зафиксированы инсерции или эксцизии. ♦ Здесь и далее транспозиции МГЭ.

число транспозиций обнаружено в результате рекомбинационного заноса из балансерной линии (27 из 138). Это означает, что все 3 хромосомы, ранее считавшиеся облигатными запирателями кроссинговера, таковыми не являются. В-третьих, на долю инбридинга приходится также достаточно большое число транспозиций (43 из 138). Таким образом, процесс изогенизации на всех этапах так же, как и внешние стрессовые воздействия, является фактором, увеличивающим число инсерций транспозиций.

В табл. 6 приведены суммарные данные по нескольким различным типам стрессовых воздействий (Васильева и др., 1987а, б, 2000, 2007; Колесникова и др., 1991; Ratner *et al.*, 1992; Забанов и др., 1994, 1995; Ратнер и др., 2001; Васильева, Ратнер, 2003; Гаврилова и др., 2004). При этом можно отметить, что вероятно-

Таблица 3

Рисунок *mdg2* в линии № 49  
до и после  $\gamma$ -облучения в ( $F_1$  и  $F_{12}$ )

Сайты карты Бриджеса	$F_0$ до облучения <i>n</i> = 167	$F_1$ после облучения <i>n</i> = 44	$F_{12}$ после облучения <i>n</i> = 10
<i>X</i> 12В	–	–	♦(1)
19А	–	♦(2)	–
<i>2L</i> 21D	–	–	♦(6)
25А	–	♦(4)	–
<i>2R</i> 43В	–	♦(4)	♦(5)
51D	–	–	♦(6)
56Е	–	–	♦(8)
<i>3L</i> 63А	–	–	♦(6)
64С	–	–	♦(6)
66А	–	–	♦(7)
69Е	–	–	♦(2)
<i>3R</i> 83D	–	–	♦(1)
84D	–	–	♦(7)
85D	–	–	♦(7)
86D	–	–	♦(4)
94В	–	–	♦(4)
95А	–	–	♦(1)
98Е	–	–	♦(8)
99В	–	–	♦(7)

сти транспозиций МГЭ *mdg2* возрастали на 1–2 порядка величин по сравнению со спонтанной скоростью транспозиций.

Как видно, спонтанная скорость транспозиций МГЭ во всех экспериментах находилась на уровне порядка величин  $10^{-3}$ – $10^{-4}$ , тогда как при любом типе воздействия скорость транспозиций достоверно возрастала на 1–2 порядка величин ( $10^{-1}$ – $10^{-2}$ ) по сравнению со спонтанными скоростями транспозиций (Васильева, 2007).

Кроме того, исследовали стадию сперматогенеза самцов, «наиболее чувствительную» к стрессовому воздействию тепловым (ТШ) и холодным (ХШ) шоком (табл. 7). Практически все исследованные стадии сперматогенеза в той или иной мере откликаются массовыми перемещениями МГЭ при тепловом и холодном воздействиях. Однако имеются некоторые различия в действии холодного и теплового

Таблица 4

Паттерн МГЭ *mdg2* до и после обработки самцов парами этанола

Хромосомы и их сайты	Контроль <i>n</i> = 27	Время обработки, мин			Суммарное число транспозиций <i>n</i> = 53
		1,5 <i>n</i> = 21	2,0 <i>n</i> = 13	3,0 <i>n</i> = 19	
<b>X</b> 12B	–	*(1)	*(1)	–	*(2)
<b>2L</b> 34B	–	*(1)	–	*(2)	*(3)
36E	–	–	–	*(1)	*(1)
<b>2R</b> 42B	–*(1)	–	–	*(1)	*(2)
43B	–	*(1)	*(3)	*(2)	*(6)
43F	–	–	*(1)	–	*(1)
47B	–	*(1)	*(2)	*(3)	*(6)
48B	–	*(1)	–	*(1)	*(2)
51D	–	–	*(1)	*(2)	*(3)
56B	–	*(3)	*(2)	*(1)	*(6)
56E	–	*(3)	*(4)	*(4)	*(11)
57B	–	–	*(1)	–	*(1)
<b>3L</b> 62F	–	–	*(1)	–	*(1)
65A	–	–	*(1)	–	*(1)
75C	–	*(1)	*(1)	*(3)	*(5)
<b>3R</b> 97DE	–	*(5)	–	*(3)	*(8)
100B	–	–	–	*(4)	*(4)
Число новых сайтов	< 1	8	12	10	17
Всего событий	< 1	16	18	24	58
Среднее число событий	0,037	0,76	1,38	1,26	1,28

шока. При тепловом шоке наиболее чувствительны стадии митотических и мейотических делений, а также стадия спермиогенеза, а при холодовом стрессе – стадии роста сперматоцитов и мейотических делений.

Для объяснения температурных эффектов было сделано предположение, что стрессовое температурное воздействие (тепловой и холодной шок) индуцирует вспышку множественных транспозиций у отдельных особей и массовых транспозиций в популяции МГЭ, которые выявляются уже в следующем поколении (Arnault, Biemont, 1989; Ratner *et al.*, 1992). Сходное влияние на транспозиционную активность обнаружено и других внешних стрессовых воздействий, таких, как различные дозы гамма- и рентгеновского облучения (Забанов и др., 1995; Зайнуллин и др., 2000; Ратнер и др., 2001) и различные дозы паров этанола (Васильева и др., 2003; Гаврилова и др., 2004).

Установлено, что частота внедрения МГЭ в разные сайты хромосом неодинакова (Васильева и др., 1998а, б). Имеются сайты с постоянным присутствием МГЭ в любых линиях и при любом воздействии, имеются места в хромосомах, в которых не обнаружено встраивание МГЭ и, наоборот, куда встраивание МГЭ происходит с более высокой частотой. Такие сайты были названы «горячими». Неслучайный характер температурно индуцированных транспозиций можно связать с существованием каких-то достаточно жестких ограничений на локализацию этих транспозиций в геноме. Имеется в виду, что в рамках группы выделенных сайтов, обладающих гомологией к МГЭ, имеются дополнительные ограничения на транспозиции, связанные со свойствами хромосом или клеточного ядра. Эти ограничения должны быть различны на разных «чувствительных» этапах онтогенеза. Последствия температурных воздействий могут



Таблица 5

Рисунок инсерций транспозиций *mdg2*  
в 18 изогенных линиях и оценка вклада  
в рисунок различных стадий  
процесса изогенизации

Хромосомы и сайты	Число новых сайтов в 18 изогенных линиях	Сайты балансерной линии	Рекомбинационный перенос	Аутбридинг	Инбридинг
<b>X</b>					
4D	1				1
12B	2			2	
18C	1	+	1		
19A	3			3	
19C	1	+	1		
19F	3				3
<b>2L</b>					
21D	7			7	
24E	2	+	2		
25F	2	+	2		
34A	5				5
40A	2				2
<b>2R</b>					
43A	4	+	4		
43B	5			5	
43F	1	+	1		
45CD	12	+	12		
47B	1	+	1		
50E	2				2
51D	2				2
54A	1			1	
55D	2			2	
56A	3			3	
56B	2				2
<b>3L</b>					
62C	1				1
63C	1				1
64B	1				1
64C	1				1
64E	1				1
65E	14				14
66A	11				11
70E	2				2
70F	5				5
<b>3R</b>					
86C	1	+	1		
87B	2				2
87E	2				2
93E	2				2
96C	1				1
96E	2				2
97E	5				5
98B	4				4
98C	2	+	2		
98E	11				11
98F	1				1
99A	2				2
99D	1				1
99E	1				1
45 сайтов в 18 линиях	138 событий в 45 сайтах	10 сайтов	27 событий в 10 сайтах	68 событий в 13 сайтах	43 события в 24 сайтах

быть весьма разнообразны. Непосредственная активация системы генов, подчиненных РСТШ, по-видимому, должна привести к усилению транскрипции и синтеза ферментов транспозиции (транспозаз, ревертаз и др.) и к увеличению вероятности транспозиции. В свою очередь, это может вызвать «вспышку» инсерционного мутагенеза. Наличие энхансеров в структуре МГЭ приводит к заметной активации олигогенов и полигенов, в окрестности которых совершаются транспозиции. Иначе говоря, возможно массовое и множественное изменение экспрессии различных генетических систем. Кроме того, повышение синтеза ревертазы может усилить процесс амплификации различных генов через

прямую и обратную транскрипцию. Следует подчеркнуть, что система теплового шока индуцируется не только повышенной температурой, но и воздействиями других весьма разнообразных внешних факторов: нарушением энергетического обмена клеток, вирусным заражением клеток, химическими факторами (например, обработкой ядами, детергентами) и т. д. Все эти воздействия являются стрессовыми, неблагоприятными, а реакция системы теплового шока (РСТШ) – генерализованной (Васильева и др., 2007). Геномы эукариот можно рассматривать как систему разнообразных паттернов МГЭ, которая может быстро перестраиваться под влиянием внешних и геномных стрессовых воз-

Таблица 6

Сводные данные оценки скоростей индукции транспозиций МГЭ *mdg2* в изогенных линиях *Drosophila melanogaster* до и после стрессового воздействия

Линии	Способ обработки	Число препаратов	<i>n</i>	$\Delta n$	$\lambda$ – скорость транспозиций
Изогенная линия № 51	Без обработки (контроль)	27	< 1	< 0,037	< $1,8 \cdot 10^{-3}$
	ТТШ (1)	54	38	0,75	$3,8 \cdot 10^{-2}$
	ТТШ(2)	85	193	2,27	$1,1 \cdot 10^{-1}$
	Пары этанола:				
	1,5 мин	21	8	0,38	$3,7 \cdot 10^{-2}$
	2,0 мин	13	12	0,92	$6,9 \cdot 10^{-2}$
	3,0 мин	19	10	0,53	$6,2 \cdot 10^{-2}$
Изогенная линия № 49	Без обработки (контроль)	167	< 1	< 0,006	< $3,3 \cdot 10^{-4}$
	ЛТШ	49	30	0,61	$3,4 \cdot 10^{-2}$
	ТТШ	312	408	1,31	$7,2 \cdot 10^{-2}$
	$\gamma$ -облучение:				
	3 Гр	42	3	0,071	$0,4 \cdot 10^{-2}$
	8 Гр	52	10	0,192	$1,1 \cdot 10^{-2}$
	30 Гр	44	15	0,340	$1,9 \cdot 10^{-2}$
Изогенные линии	18 линий	90	138	0,67	$3,8 \cdot 10^{-1}$
( <i>riC</i> )	Контроль	42	< 1	< 0,024	< $1,3 \cdot 10^{-3}$

Примечание. ЛТШ – легкий температурный шок, ТТШ – тяжелый температурный шок, *n* – число новых позиций МГЭ на выборку,  $\Delta n$  – среднее число транспозиций МГЭ на один сайт на геном за поколение.

Таблица 7

Скорости индуцированных транспозиций *mdg1* после теплового (ТШ) и холодного (ХШ) воздействий на разных стадиях сперматогенеза самцов *Drosophila melanogaster*

Скорости индукции	Митотические деления	Рост сперматоцитов	Мейотические деления	Спермиогенез
ТШ				
$\Delta n$	1,4	1,25	2,4	1,8
$\lambda$	$1,0 \cdot 10^{-1}$	$8,9 \cdot 10^{-2}$	$1,7 \cdot 10^{-1}$	$1,3 \cdot 10^{-1}$
ХШ				
$\Delta n$	1,3	1,6	2,3	1,4
$\lambda$	$8,9 \cdot 10^{-2}$	$1,1 \cdot 10^{-1}$	$1,6 \cdot 10^{-1}$	$9,6 \cdot 10^{-2}$
Контроль				
$\lambda$	< $7,8 \cdot 10^{-3}$			

Примечание.  $\Delta n$  – среднее число транспозиций на сайт на спермий за поколение;  $\lambda$  – скорость индуцированных транспозиций на сайт на геном за поколение.

действий (McDonald *et al.*, 1987; Ратнер, Васильева, 1987; Ratner, Vasilyeva, 1989; Engels, 1989). В этом смысле МГЭ можно рассматривать как своеобразные рецепторы стрессирующих сигналов из внешней или генетической среды, «за-

пускающие» системные всплески наследуемой изменчивости в критические периоды эволюции популяций. Это влечет за собой множественные генетические последствия: быстрое изменение видовой нормы лимитирующих признаков, воз-

можно, изменение лимитирования, изменение спектра дальнейших мутаций и перестроек, становление нового генетического гомеостаза и др. Участие в этих событиях ретропозонов означает, что их собственный генетический материал при репликации проходит РНК-стадию с частотами мутирования  $10^{-3}$ – $10^{-4}$ , что на 2–3 порядка величин выше, чем в ДНК-геномах эукариот. Таким образом, гены и функциональные сайты самих ретропозонов подвержены более высоким скоростям мутагенеза. Это касается также генов, «захваченных» ретропозонами из генома хозяина. В разных случаях транспозиции могут быть как случайными, так и жестко канализованными по своим сайтам локализации, но они, по-видимому, могут порождать и новый вариант изменчивости для генетических систем, контролируемых фенотипическое проявление количественных признаков или, другими словами, полигенных систем. Рисунок локализации МГЭ в каждом случае относительно стабилен; позиции, доступные для инсерции, вероятно, мечены на длительный срок «молекулярной памятью», существование которой в частном случае показано в работе Л.Ю. Мизрохи с соавт. (1988). Возможно, что список доступных позиций зависит от компактизации хромосом и других явлений ядерно-хромосомного уровня (Babenko *et al.*, 2010). Скорее всего, рисунок МГЭ более или менее случайно наложен на топографию локализации олигогенов и полигенов и активирует их. В рамках концепции лимитирующих факторов (Ratner, Vasilyeva, 1989) необходимо также предположить, что влияние как полигенов, так и МГЭ проявляется фенотипически только в тех случаях, которые влияют на лимитирующие олигогены. Тогда их эффект оценивается отбором: вариабельность рисунков будет создавать вариабельность лимитирующих признаков, отбор по признакам будет приводить к отбору полигенов и рисунков модифицирующих их МГЭ. Определенный вклад в изменчивость признаков будут вносить также новые редкие транспозиции МГЭ. Ясно, однако, что селективное изменение рисунков не будет равномерным, поскольку это не нейтральный процесс фиксации перемещений МГЭ.

Критические, стрессовые условия существования часто сопряжены с резким сокращением эффективной численности популяций, с

ее прохождением через стадию «бутылочного горлышка», которое может быть связано либо с массовым вымиранием, либо с освоением новых экологических ниш по «принципу основателя». В этих условиях новые формы, индуцированные через вспышки транспозиций, могут стать основателями новых популяций с резко измененным фенотипом по лимитирующим количественным или качественным признакам (Ratner, Vasilyeva, 1989). Здесь возможны как адаптивные, так и случайные варианты быстрого преобразования. В результате эти события могут стать одной из главных компонент изменчивости и эволюции генома дрозофил и других объектов. Не исключено, что изменение системы рисунков локализации МГЭ является одним из механизмов видообразования (Fontdevila, 1992). Во всяком случае, гибридный дисгенез, индуцирующий транспозиции *P*-фактора, является изолирующим механизмом между скрещиваемыми линиями дрозофил (Хесин, 1984).

Таким образом, к настоящему времени известно, что:

1. Большая часть олигогенных (майоргенных) мутаций у дрозофилы – результат инсерций МГЭ.

2. Инсерции МГЭ могут изменять активность мажорных и минорных генов, так как в своей структуре содержат мотивы систем управления и энхансеры, состоящие из нескольких модулей и поэтому способные связываться с различными регуляторными белками, активирующими процесс транскрипции.

3. В результате рекомбинаций между LTR могут возникать хромосомные перестройки различных типов: делеции, дубликации, инверсии.

4. МГЭ могут достраивать теломерные концы хромосом.

5. МГЭ могут участвовать в горизонтальном переносе генов.

6. МГЭ откликаются вспышкой транспозиций при различных стрессовых воздействиях на геномы (Gerasimova и др., 1984; Герасимова, 1990; Ratner *et al.*, 1992).

Кроме того, в серии работ было показано, что селекция может приводить не только к существенному изменению фенотипического проявления селектируемого признака, но к значительному изменению рисунка МГЭ (Гвоз-

дев, Кайданов, 1986, 1990; Васильева и др., 1987а, б; Ratner, Vasilyeva, 1989; Забанов и др., 1990; Ратнер, Васильева, 1993).

### Количественные признаки и мобильные генетические элементы

В настоящее время проблема взаимодействия мобильных генетических элементов и генов, контролируемых количественными признаками, привлекает внимание многих исследователей.

Отклик рисунков локализации МГЭ на позитивный (s+) и негативный (s-) отбор по количественному признаку, на инбридинг и аутбридинг изучали Т. Маккей с соавт. (Mackay, 1985, 1988, 1989, 2002; Shrimpton *et al.*, 1987, 1990; Mackay *et al.*, 1992, 1994), В.А. Гвоздев и Л.З. Кайданов с соавт. (Беляева и др., 1981; Gvozdev *et al.*, 1981; Пасюкова и др., 1984, 1985; Pasyukova *et al.*, 1986; Гвоздев, Кайданов, 1990; Кайданов, и др., 1996а, б). К. Биэмон с соавт. (Biemont, Terzian, 1988; Biemont *et al.*, 1990; Biemont, 1992) провели серию селекционных экспериментов на инбредных линиях, выведенных из особей, выловленных из природных популяций. Осуществлялся разнонаправленный отбор на низкую и высокую выживаемость *Drosophila melanogaster*. Анализ результатов селекции осуществляли после 18 поколений отбора. Было показано, что отбор сопровождается не только изменением фенотипа признака, но и изменением рисунка МГЭ. В финальных поколениях селекции каждая селектируемая линия приобрела новые специфические локализации *mdg1*. Показано, что при выращивании линий **без отбора (контроль)** рисунки проанализированных МГЭ (*mdg1*, *hobo* и др.) не изменяются в процессе культивирования линий. Авторы заключают, что поскольку в результате отбора сопряженно формируются фенотип признака и рисунок МГЭ, вероятнее всего, транспозиции различных МГЭ оказывают влияние на фенотипическое проявление количественных признаков.

Е.С. Беляева с соавторами показали, что параллельная селекция нескольких отводков инбредной линии в направлении увеличения жизнеспособности *Drosophila melanogaster* приводит к сходным изменениям рисунка локализации *mdg1* (Belyaeva *et al.*, 1982). Направленный характер

транспозиций МГЭ и их неслучайная локализация в геноме отмечены в цикле работ по исследованию генетических изменений, возникающих в инбредных линиях *Drosophila melanogaster* при длительном отборе по адаптивно важным признакам (Гвоздев, Кайданов, 1986, 1990; Беляева и др., 1989; Кайданов, и др., 1996а, б). В работах Е.Г. Пасюковой с соавт. было обнаружено увеличение числа транспозиций *mdg1*, *mdg2*, *copia* при замещении отдельных хромосом инбредной низкоактивной (НА) линии *Drosophila melanogaster* на хромосомы из других линий (Пасюкова и др., 1985; Pasyukova *et al.*, 1986, 1988; Беляева и др., 1989). Генетический анализ различных полигенных систем в их взаимоотношении с МГЭ осуществлен в лаборатории Т. Маккей (Mackay, 1985, 1988, 1989, 2002; Mackay *et al.*, 1992, 1994; Nuzhdin, Mackay, 1995), а также Г.П. Георгиевым, Е.С. Беляевой, Е.Г. Пасюковой, В.А. Гвоздевым и Л.З. Кайдановым (Георгиев и др., 1980; Беляева и др., 1981; Belyaeva *et al.*, 1982; Пасюкова и др., 1984, 1985; Pasyukova *et al.*, 1986; Гвоздев, Кайданов, 1986, 1990).

В.А. Гвоздев и Л.З. Кайданов рассмотрели случаи внезапных и координированных транспозиций мобильных элементов, сопряженных с резким увеличением приспособленности (селективной ценности) особей *Drosophila melanogaster*, и показали, что транспозиции характеризуются неслучайной локализацией мобильных элементов в новых сайтах на хромосомах. В связи с этим авторы формулируют представление о том, что структурно-функциональное состояние ряда районов хромосом, где могут концентрироваться мобильные элементы, связано с уровнем приспособленности популяции. Предполагается, что приспособленность может определяться системой адаптивных транспозиций по различным семействам мобильных генетических элементов (Гвоздев, Кайданов, 1986).

Попытки выявить и охарактеризовать систему генов, контролируемых отдельные компоненты приспособленности у *Drosophila melanogaster*, обычно приводили к следующим результатам. Оказывалось, что исследуемые количественные признаки определяются рядом взаимодействующих и рассеянных по хромосомам генов, каждый из которых дает определенный, но не решающий вклад в развитие признака

(Mather, 1941). Поэтому локализация этих генов и их идентификация представляется трудной задачей. Задача усложняется вследствие высокой фенотипической изменчивости анализируемых признаков, поэтому оценка и анализ таких признаков требует привлечения биометрических и генетико-статистических методов. Имеется обширная литература, посвященная генетическому анализу компонентов приспособленности, которые рассматриваются как полигенные признаки, определяемые системой целого ряда взаимодействующих генов (полигенов). Широкое использование термина «полигены» (Mather, 1941), к сожалению, не подкрепляется конкретными экспериментальными материалами. Отсутствуют четкие экспериментальные данные физической идентификации и локализации полигенов. Структура и функциональная организация описываемых полигенных комплексов остаются неразгаданными, несмотря на то что в ряде случаев, несомненно, удастся обнаружить связь между степенью выраженности ряда количественных признаков и состоянием отдельных генов с известной функцией. Подтверждением тому является цикл работ, выполненных по маркированию локусов количественных признаков (QTL) (Basten *et al.*, 1994; Nuzhdin *et al.*, 1998).

Анализ литературных источников, в которых описана динамика изменения приспособленности, показывает, что в ряде случаев действительно наблюдается чрезвычайно быстрое изменение этого свойства под давлением селекции. Столь быстрые изменения очень трудно объяснить только «мутированием» или рекомбинацией полигенов, создающей благоприятные генетические сочетания полигенов. В качестве возможного объяснения подобных явлений можно привлечь механизм транспозиции мобильных элементов. Перемещение МГЭ у *Drosophila melanogaster* может осуществляться в генеративных клетках, предшественниках гамет, и, следовательно, процесс перемещения МГЭ будет происходить сразу в группе формирующихся половых клеток, т. е. эффективность направленных транспозиций МГЭ будет очень высока, так как сможет охватить сразу большое количество особей в популяции. В исследованиях, направленных на выявление стадии сперматогенеза, наиболее «чувствительной» к хит-шоку и парам алкоголя, было показано,

что наибольшая скорость перемещения МГЭ отмечена на мейотических стадиях (Васильева и др., 2007). Также важно отметить, что у особей инбредной линии транспозиции МГЭ *mdg1* возникали в одних и тех же сайтах (исследовано 100 препаратов политенных хромосом). Следовательно, можно предположить, что транспозиции МГЭ являются той молекулярной основой, которая обеспечивает значительную генетическую гетерогенность гамет у особей инбредной линии (Гвоздев, Кайданов, 1986).

В экспериментах Л.З. Кайданова с соавт. (1996а, б) объектом исследования служили родственные линии *Drosophila melanogaster*, селективируемые около 700 поколений на различия по репродуктивной функции. В результате низкоактивная в отношении времени и продолжительности спаривания линия (LA) приобрела и другие отличительные особенности от родственных ей высокоактивных линий (HA). Между линиями, селективируемыми в противоположных направлениях, сохраняются качественные различия по составу мутаций, влияющих на жизнеспособность. Низкоактивные линии несут большой генетический груз «вредных» мутаций. В родственных им высокоактивных линиях такие мутации выявляются редко, зато около 50 % хромосом несут супервитаальные мутации, повышающие жизнеспособность. С другой стороны, в серии работ было показано, что в геномах высокоактивной линии (HA) и родственных ей линий содержится несколько *coria*-подобных МГЭ. Их распределение по хромосомам было стабильно в течение сотен поколений поддержания линий. Анализ линий, родственных линии HA, но различающихся по уровню приспособленности, выявил определенные закономерности транспозиций МГЭ в геномах этих линий. Отмечалась сопряженность перемещений МГЭ с направлением отбора по количественному признаку (Gvozdev *et al.*, 1981; Пасюкова и др., 1984). Уменьшение приспособленности линий сопровождалось уменьшением числа сайтов локализации *mdg1*. Во всех исследованных линиях с более высокой приспособленностью наблюдался неслучайный характер транспозиций МГЭ: были обнаружены сайты, являющиеся специфическими мишенями при транспозициях *mdg1* в высокоадаптивных линиях, полученных из линии HA.



Предполагается, что при вынужденном прекращении селекции вследствие снижения жизнеспособности мобилизуются генетические гомеостатические механизмы, обеспечивающие возврат к высокой приспособленности. Нельзя исключить, что такой возврат к высокой приспособленности реализуется при участии определенных программ транспозиций МГЭ.

Авторы считают, что перемещения МГЭ реализуются с помощью ограниченного числа программ транспозиций, отобранных в процессе эволюции вида. В результате удается наблюдать неслучайность этих транспозиций в линиях с измененным уровнем приспособленности. В то же время нельзя полностью исключить возможность того, что существенная часть транспозиций в генеративных клетках первоначально затрагивает достаточно случайные места, после чего в результате отбора (не ясно, на каком уровне он происходит) сохраняются наиболее выгодные для вида места локализации МГЭ. Полученные результаты позволили сделать предположение о том, что неслучайные координированные транспозиции не только *mdg1*, но и ряда других семейств мобильных элементов приводят к разнообразным мощным фенотипическим эффектам и являются причиной изменения приспособленности особей. Эти преобразования в геноме можно рассматривать как отражение функционирования существующей системы адаптивных транспозиций (САТ) мобильных элементов.

Рассмотренные результаты эксперимента позволили авторам предложить новый подход к анализу важнейшей биологической характеристики – приспособленности. Возможно, анализ уровня приспособленности или ее компонентов можно оценивать, рассматривая в качестве одного из показателей число и характер распределения МГЭ в «горячих точках» их локализации (Pasyukova *et al.*, 1986). «Горячие точки» локализации МГЭ можно уподобить компонентам полигенного комплекса, отдельные единицы которого взаимодействуют между собой и вносят вклад в определение селективной ценности. По крайней мере, это предположение не противоречит накопленным результатам генетического анализа приспособленности и ее компонентов. В то же время отчетливо проявляется сложность проблемы, и можно сказать, что распростране-

ние подобного метода анализа, примененного авторами на искусственной и специализированной системе лабораторных линий, на природные популяции вызывает большие трудности или даже может быть невозможным. Тем не менее такие попытки необходимо предпринимать с целью выявления конкретных молекулярных механизмов внезапных перестроек в геноме, которые могут иметь место в природе. Выявление таких механизмов может способствовать разрешению споров о роли сальтационных изменений в эволюционной судьбе популяции. На основе полученных экспериментальных данных Е.Г. Пасюкова с соавт. (1985) сделали ряд выводов, касающихся анализа приспособленности: 1) существует ограниченное число определенных и характерных способов распределения МГЭ, соответствующих состоянию низкой приспособленности, которая сформировалась в результате селекции на повышенную и пониженную приспособленность; 2) при разных векторах отбора, направленных на изменение приспособленности или ее компонент, наблюдались сопряженные изменения локализации целого комплекса мобильных элементов и приспособленности в вариантах отбора (позитивного или негативного). Следовательно, можно говорить о направленных системных изменениях структуры генома при отборе, которые осуществляются в результате координированных перемещений мобильных элементов. В ряде экспериментов показано, что отбор по одному признаку сопровождается изменением целого комплекса корреляционно связанных с ним признаков и предположительно определяемых «полигенными комплексами». Система мобильных элементов и, возможно, прилегающих к ним генов рассматриваются авторами как гипотетические полигены или полигенные комплексы, структура и свойства которых корреляционно изменяется в процессе селекции (Кайданов и др., 1996а, б). Усиление индукционного потенциала линии, селективируемой на снижение репродуктивной способности и характеризующейся комплексом аномальных признаков и высокими частотами спонтанного мутирования (линия LA), достигается изогазацией больших хромосом, что особенно четко проявляется в условиях дисгенных скрещиваний в системе *H-E*-гибридного дисгенеза.

В изогенных высокоактивных сублиниях (НА) обнаружено увеличенное число копий *hobo*-элемента, при этом транспозиции *hobo* носят направленный характер. Значительная доля инсерций *hobo* обнаружена в одних и тех же сайтах различных линий. Авторы считают, что такая ситуация может возникать только тогда, когда существует генетически детерминированная программа перемещений МГЭ *hobo* в геноме, сформировавшаяся в ходе длительной селекции линии НА (Кайданов и др., 1996а, б).

В исследованиях Л.З. Кайданова совместно с В.А. Гвоздевым и сотрудниками показано, что при возвратном отборе низкоактивной линии LA на восстановление адаптивно важных признаков приспособленности происходит неслучайное перемещение ряда ретротранспозонов в геноме. При этом набор сайтов-мишеней достаточно ограничен (Belyaeva *et al.*, 1982; Pasyukova *et al.*, 1986; Гвоздев, Кайданов, 1990). Полученные данные послужили основой для разработки авторами системы скрещиваний, приводящей к резкому усилению индукционного потенциала линии НА в *H-E*-системе гибридного дисгенеза. Сохранение генетической гетерогенности в линиях, длительное время находящихся под давлением отбора, а также высокий уровень мутабельности, по-видимому, связаны с существенными изменениями в спектре локализации ретротранспозонов *mdg1* и *mdg3* и транспозона *hobo*. Была сформулирована гипотеза о существовании системы адаптивных транспозиций: изменение приспособленности селекционных линий сопряжено с внезапными и координированными неслучайными транспозициями МГЭ в геноме. В целом показано (Гвоздев, Кайданов, 1986; Bolshakov *et al.*, 1994; Кайданов и др., 1996а, б; Кайданов и др., 1997), что длительный отбор, направленный на снижение репродуктивной функции дрозофилы, приводит к резкому усилению нестабильности генома. Уровень генотипической изменчивости зависит от направления отбора. В линиях, прошедших около 700 поколений инбридинга и отбора на повышенную приспособленность, сохраняются полноразмерные и неполноразмерные копии *hobo* элемента, которые определяют межлинейные различия по скорости мутирования.

В инбредной низкоактивной (LA) линии выявляется инвариантная особенность распре-

деления трех *copia*-подобных элементов (*mdg1*, *mdg3* и *copia*) (Belyaeva *et al.*, 1982; Pasyukova *et al.*, 1986). Было показано, что редкие, спонтанные, сложные (неоднократные, разнообразные) транспозиции в низкоадаптивной LA линии иногда сопровождались возрастанием приспособленности. Линии с измененным паттерном мобильных элементов (LA) служили объектами для обратной селекции на повышенную приспособленность. В линиях, приобретших высокую приспособленность к финальным поколениям отбора, были обнаружены транспозиции мобильных элементов в строго определенных хромосомных сайтах (горячие сайты). Было показано, что изменения в локализации трех мобильных элементов согласуются с возрастанием приспособленности. Особенности распределения *mdg1* были также изучены в двух линиях с низкой приспособленностью, отобранных из линий с высокой приспособленностью. Снижение приспособленности в этих линиях сопровождалось эксцизиями *mdg1* из тех горячих сайтов, которые обычно выявлялись в линиях с высокой приспособленностью. На основе этих экспериментальных данных авторы предположили, что инсерции транспозиций мобильных элементов в определенные локусы хромосом могут способствовать изменению приспособленности геномов. Таким образом, впервые была установлена связь между направлением отбора и перемещением в геноме мобильных элементов – ретротранспозонов.

Главный вывод, сделанный на основе обобщений результатов многолетних селекционно-генетических экспериментов на *Drosophila melanogaster*, свелся к тому, что отбор, осуществляемый по разным компонентам приспособленности, приводил к сходным результатам (Иовлева, Мыльников, 2007). Впервые представлены данные о величине частот мутаций по генам жизнеспособности в инбредных линиях НА, НА<sup>+</sup>, НА<sup>-</sup> после 400 поколений отбора, а также динамика генетических изменений при отборе в линии Убинская низкоактивная. Результаты изучения генетической гетерогенности и спонтанного мутационного процесса в инбредных линиях дрозофилы согласуются с идеей М.Е. Лобашева (1947) о том, что «изменение направления отбора или ускорение его темпов одновременно сопровождается обязательным

повышением мутационной изменчивости». Одним из положений этой идеи было признание глубокой связи между процессами адаптации и возникновением мутаций.

В процессе эволюции «отрабатываются» программы перемещений копий МГЭ. Адаптивный смысл таких перемещений состоит в регуляторном влиянии на экспрессию соседних генов. Копии *mdg1* локализуются в участках интеркалярного гетерохроматина, нередко вблизи генов, контролирующих синтез транспортных РНК, гистонов, других жизненно важных компонентов генома. Перемещение копий МГЭ осуществляется кооперативно, целыми блоками, т. е. в транспозиции вовлекается одновременно комплекс мобильных генов. Данный процесс может иметь важное значение в экстремальных ситуациях, на провокационных фонах, например, при селекции по адаптивно важным признакам или в естественных условиях в малочисленных популяциях на краю ареала, испытывающих жесткое давление отбора. Эта идея была подтверждена экспериментально. Финальный паттерн «селекционных» линий в эксперименте по длительной разнонаправленной селекции в линии, сформированной из смеси 4 изогенных линий, формировался целыми блоками хромосом (Горячкова, Васильева, 1991).

Неслучайные транспозиции МГЭ в геноме могли быть причиной высокой изменчивости, наблюдаемой в линии НА и родственных ей инбредных линиях. Однако окончательно доказать такую связь не удалось, авторы продолжают экспериментальный поиск источников генетической нестабильности линий.

В процессе селекции линии НА по поведенческому признаку – половой активности самцов – сформировались механизмы, определяющие направленный характер транспозиций *hobo*-элемента в геноме. Этот вывод сделан на основании неожиданного результата, полученного после проведения процедуры одновременной изогенизации больших хромосом линии НА (Кайданов и др., 1996а, б). Изогенизация привела к резкому увеличению потенциала индукции линии НА в *H-E*-системе гибридного дисгенеза. Такого эффекта не наблюдали при изогенизации хромосом высокоактивной линии ВА. Локализация *hobo*-элемента, проведенная методом гибридизации *in situ*, показала, что число ко-

пий в изогенных сублиниях увеличилось по сравнению с исходной линией НА примерно в 1,5 раза. Индукция *H-E*-гибридного дисгенеза сопровождалась возникновением большого числа мутаций у гибридного потомства.

Таким образом, на высокоинбредных линиях, имеющих общее происхождение, но различающихся по приспособительным свойствам, было продемонстрировано, что в процессе селекции накапливается новая генетическая изменчивость, что может являться причиной высокой генетической нестабильности линий. Важно отметить, что изменение приспособительных свойств селектируемых линий является следствием перемещения МГЭ. Картина воспроизводима.

Однако подобная ситуация имеет место не только для признаков, контролирующих приспособленность или коррелирующих с приспособленностью, но, как будет видно ниже, для любых категорий количественных признаков, как связанных с приспособленностью, так и для морфологических признаков, не связанных с приспособленностью (Васильева и др., 1987а, б; Mackay, 1988; Ratner, Vasilyeva, 1989; Горячкова, Васильева, 1991; Mackay *et al.*, 1992; Забанов и др., 1995; Васильева, Ратнер, 2000). На генетической системе, формирующей неполную радиальную жилку крыла дрозофилы, были получены новые интересные факты (Васильева и др., 1987а, б, 1998а, б, 2000, 2008; Горячкова, Васильева, 1991; Васильева, Ратнер, 1994, 2000, 2004; Ратнер, Васильева, 2000; Васильева, 2005; Антоненко, Васильева, 2006; Васильева, Антоненко, 2010). Удалось картировать районы локализации полигенов, выявить «полигены большого эффекта» и обнаружить сильнейшее взаимодействие между рецессивными олигогенами системы жилкования крыла, а также в серии селекционно-генетических экспериментов показать наличие сопряженного ответа на отбор количественного признака и паттерна МГЭ.

Гипотеза участия мобильных генетических элементов в экспрессии полигенов, действующих на фоне рецессивного гена *radius incompletus*, была проверена в нескольких вариантах селекционно-генетических экспериментов, которые представляли собой разнонаправленную длительную массовую селекцию по фенотипу количественного признака.

В эксперименте была использована гетерогенная лабораторная линия *Drosophila melanogaster* (*riC*), особи которой несут рецессивную мутацию *radius incompletus*, *ri*, являющуюся репрессором центрального участка радиальной жилки крыла, L2. Кроме того, в селекционных экспериментах использованы изогенные линии № 5, 9, 24, 40, 49 и 51, выведенные из линии *riC* с помощью балансерной линии *M5*; *CyPm*; *DSb* (Васильева, 2004). Во всех экспериментах использовался метод разнонаправленной селекции по фенотипу количественного признака. С одной стороны, селекция была направлена на восстановление радиальной жилки крыла до фенотипа «дикого типа», позитивный отбор (*s+*), с другой стороны, отбор осуществлялся на полную элиминацию L2, негативный отбор (*s-*).

Всего проведено четыре эксперимента по длительной массовой разнонаправленной селекции:

1. Селекция в гетерогенной линии (*riC*) в течение 80 поколений.
2. Селекция в линии, полученной из смеси 4 изогенных линий, в течение 50 поколений.
3. Селекция в изогенной линии № 49 после  $\gamma$ -облучения в течение 70 поколений.
4. Селекция в изогенной линии № 51 после тяжелого температурного шока. При этом и позитивный (*s+*), и негативный (*s-*) варианты отбора осуществляли в двух независимых повторностях. Эксперимент продолжался 70 поколений.

Средние фенотипические значения проксимального и дистального фрагментов радиальной жилки крыла всех линий-участников эксперимента представлены в табл. 7. Из данных табл. 7 видно, что родоначальник всех экспериментальных линий – гетерогенная линия *riC* достоверно отличается по величине проксимального и дистального фрагментов радиальной жилки крыла от «селекционных» линий, и все изогенные линии значительно различаются по величине обоих фрагментов (рис. 3, а). Кроме того, следует отметить, что во всех селекционно-генетических экспериментах отбор завершался одинаковым образом, т. е. в позитивном направлении отбора все особи в финале отбора имели сомкнутый жилочный луч, как в «диких» популяциях (рис. 3, б). В негативном направлении отбора в финале все опытные особи практически были лишены

радиальной жилки крыла (рис. 3, в). Поэтому в табл. 8 приводятся размеры дистального и проксимального фрагментов радиальной жилки крыла только однажды.

При этом следует учесть, что все представленные в табл. 8 линии размножаются в лабораторных условиях десятки и сотни поколений и не изменяют характерного для них фенотипического выражения фрагментов. Это означает, что фенотипическое проявление размеров фрагментов радиальной жилки крыла зависит от генетического окружения в виде полигенов. Следовательно, можно с уверенностью говорить о том, что ген *radius incompletus* контролирует морфогенез радиальной жилки крыла *Drosophila melanogaster* и существует генетическая система экспрессии в виде полигенов, действие которой проявляется только тогда, когда ген главного эффекта лимитирует морфогенез.

Селекционные эксперименты сопровождались не только анализом изменения количественных признаков (размер проксимального и дистального фрагментов L2), но и анализом рисунка МГЭ в начальных и финальных поколениях отбора.

**Методами исследования паттернов** (рисунков) МГЭ являлись гибридизация *in situ* зондов, содержащих фрагменты ДНК МГЭ *mdg2*, встроенных в вектор и меченных радиоактивной меткой ( $H^3-T$ ) (рис. 4).

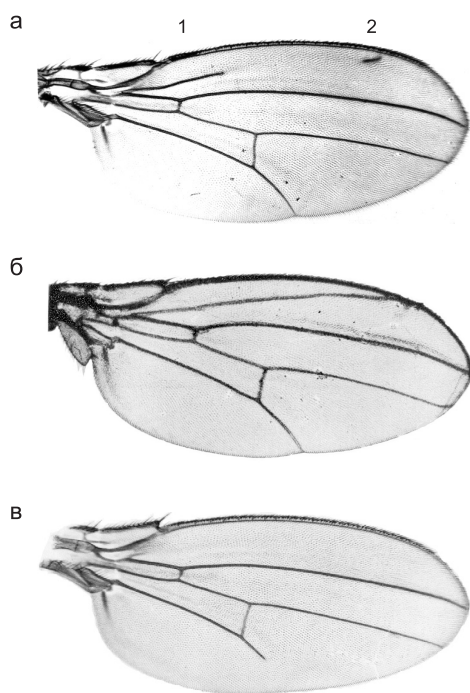
Паттерны *mdg1* и *hobo* исследовали методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) (рис. 5). Оба типа гибридизации осуществляли с политенными хромосомами клеток давленных препаратов, приготовленных из слюнных желез личинок, взятых из контрольной и селекционных линий *Drosophila melanogaster*.

Скорость транспозиций МГЭ оценивали по формуле:

$$\lambda = \frac{\Delta n \times m}{n \times (m - n)},$$

где  $\lambda$  – скорость индукции транспозиций МГЭ на сайт на геном за поколение;  $\Delta n$  – среднее число возникших новых транспозиций на выборку,  $n$  – число сайтов с копиями МГЭ в исходной изогенной линии,  $m$  – общее число позиций конкретного МГЭ в геномах всех линий: в гетерогенной линии *riC* до обработки; в гетерогенной линии *riC* после стрессовой обработки и в 18 изогенных линиях, выведенных из *riC*.





**Рис. 3.** Крыло *D. melanogaster* с различной экспрессией гена *radius incompletus*, *ri*.

Крыло в контрольной линии, *riC* (а): проксимальный фрагмент (1); дистальный фрагмент радиальной жилки крыла, L2 (2); крыло в линии позитивной селекции (*s+*) (б); крыло в линии негативной селекции (*s-*) (в).

Идея экспериментов проста. Если в геноме дрозофилы полигены, контролирующие экспрессию гена *ri*, и копии МГЭ дисперсно распределены по сегментам политенных хромосом (цитологическая карта Бриджеса), то можно представить, что имеются:

1. Сегменты хромосом, не содержащие ни полигенов, ни копий МГЭ.

2. Сегменты хромосом, содержащие только полигены, откликающиеся на давление отбора.

3. Сегменты хромосом, содержащие независимые друг от друга полигены и копии МГЭ, не участвующие в ответе на отбор.

4. Сегменты хромосом, содержащие полигены и копии МГЭ, изменяющие (усиливающие или ослабляющие) экспрессию полигенов. Такие копии МГЭ могут играть роль модификаторов и адаптивно откликаться на отбор.

Если в результате разнонаправленной селекции по фенотипу количественного признака «селекционные» линии (*s+*) и (*s-*) в финале будут характеризоваться не только контрастными значениями признака, но и контрастным рисунком МГЭ, то с определенной долей вероятности можно будет считать, что МГЭ принимают участие в экспрессии гена *ri*, контролирующего

**Таблица 8**

Среднее значение проксимального (*px*) и дистального (*dt*) фрагментов радиальной жилки крыла (L2) в различных линиях *Drosophila melanogaster*

Линия	<i>n</i>	Проксимальный фрагмент, <i>px</i> $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	Дистальный фрагмент, <i>dt</i> $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
<i>riC</i>	300	1,96 ± 0,02	0,30 ± 0,03
<i>ris<sup>-</sup></i>	300	0,39 ± 0,01	0,00
<i>ris<sup>+</sup></i>	300	3,77 ± 0,01	2,20 ± 0,01
Изогенная линия № 51 до хит-шока	100	2,09 ± 0,06	0,78 ± 0,05
Изогенная линия № 51 после хит-шока	100	2,36 ± 0,06	1,87 ± 0,07
Изогенная линия № 5	100	1,88 ± 0,03	0,67 ± 0,06
Изогенная линия № 40	100	2,02 ± 0,05	1,13 ± 0,07
Изогенная линия № 24	100	1,66 ± 0,04	0,00
Изогенная линия № 9	100	1,00 ± 0,04	0,00
Изогенная линия № 49 до γ-облучения	100	1,86 ± 0,04	0,00
Изогенная линия № 49 после γ-облучения	100	2,15 ± 0,03	1,22 ± 0,04

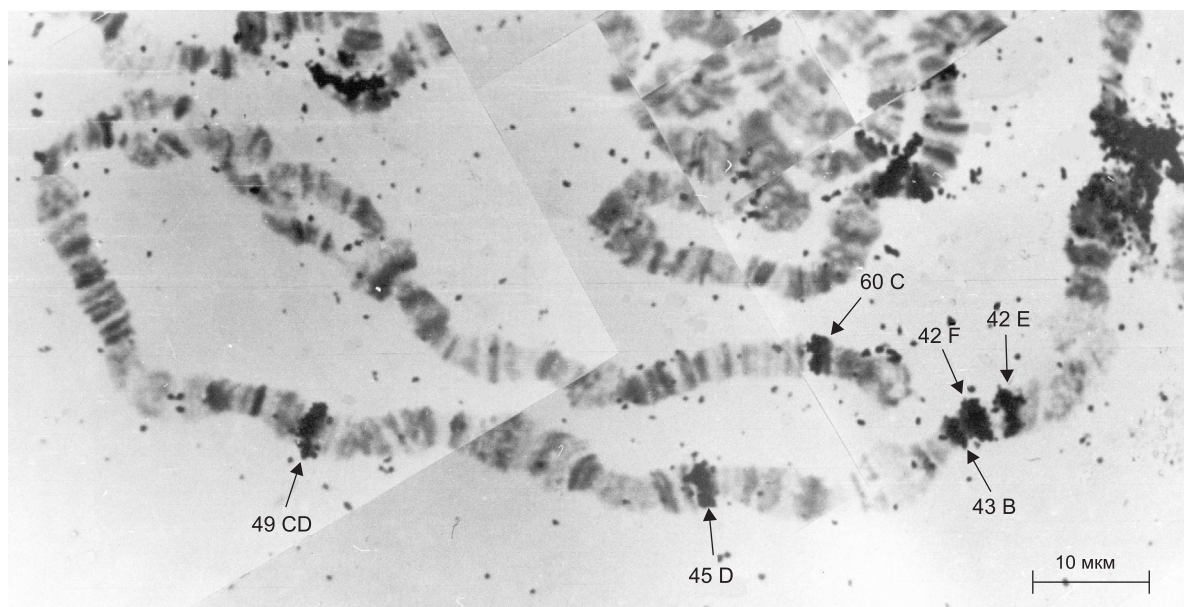


селекционируемый признак. В таком случае в ходе отбора будет отмечен сопряженный ответ признака и рисунка МГЭ.

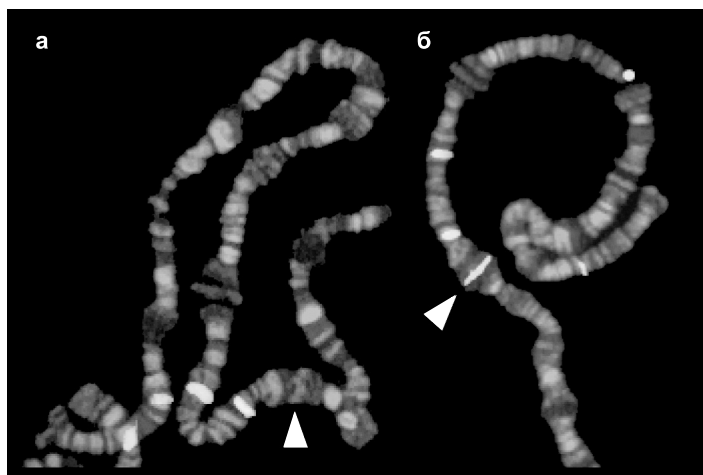
Еще раз подчеркнем, что во всех экспериментах селекция и в позитивном, и негативном направлениях по фенотипу проксимального и дистального фрагмента радиальной жилки крыла была эффективной.

Первый эксперимент, выполненный на гетерогенной лабораторной линии *riC*, показал (табл. 9), что всего в исходной линии *riC* обнаружено 39 сайтов, из них в 16 сайтах *mdg2* стабильно присутствует на всех препаратах, на

остальных 23 препаратах метка нестабильна, т. е. отсутствует в некоторых сайтах. В табл. 9 представлен сокращенный вариант паттерна МГЭ. Рисунок приведен только по тем сайтам карты Бриджеса, в которых произошли изменения рисунка в «селекционных» линиях по сравнению с контролем. Таким образом, судя по данным табл. 9, в результате разнонаправленной селекции в финальных поколениях отбора сформировался совершенно иной паттерн МГЭ по отношению к исходной линии. Более того, контрастные «селекционные» линии приобрели практически контрастный паттерн МГЭ. Особо следует под-



**Рис. 4.** Результаты гибридизации *in situ* зонда, содержащего фрагмент ДНК *mdg2*, с гомологичными участками политенных хромосом *D. melanogaster* линии № 51.



**Рис. 5.** Результаты флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) зонда, содержащего фрагмент ДНК мобильного генетического элемента с гомологичными участками политенных хромосомы (2R) *Drosophila melanogaster*.

Стрелкой отмечены отсутствие (а) и наличие (б) сайта 47В.

**Таблица 9**  
Паттерн локализации *mdg2*  
в контрольной линии (*riC*)  
и финальные рисунки после 80 поколений  
негативной (*s-*) и позитивной (*s+*) селекции

Сайты карты Бриджеса	Контроль ( <i>riC</i> ) <i>n</i> = 33	Селекция	
		( <i>s-</i> ) <i>n</i> = 18	( <i>s+</i> ) <i>n</i> = 16
X 3C	*(2)	–	–
4B	*(4)	–	–
6F	*(7)	–	+
16F	*(9)	–	+
17C	*(9)	–	+
18EF	*(9)	–	+
2L 25A	*(4)	–	–
30A	–	–	+
40A	–	+	–
42E	*(11)	–	+
42F	*(11)	–	+
43B	–	–	+
46A	–	+	–
47D	*(4)	–	–
56A	–	+	–
3L 62D	–	–	+
63A	–	+	–
64A	*(5)	+	–
64D	*(5)	–	–
65E	–	+	–
66A	–	–	+
69A	–	+	–
70E	–	*(2)	–
76A	–	+	–
79E	*(6)	+	–
3R 84	*(5)	–	+
85D	*(3)	–	+
86D	*(8)	+	–
87E	–	+	–
88E	*(2)	–	–
88F	*(3)	–	–
89A	*(4)	–	–
93B	*(7)	–	–
93F	–	+	–
94D	*(5)	+	–
96F	*(5)	–	–
97E	–	*(7)	–
98E	–	–	+
99B	*(8)	–	–

Примечание. Здесь и в тексте «+» означает стабильное (т. е. на всех препаратах) наличие копии МГЭ в сайтах, «–» – отсутствие копии МГЭ во всех сайтах, \*( ) – число препаратов с полиморфными сайтами.

черкнуть, что паттерн локализации *mdg2* между (*s+*)- и (*s-*)-линиями в финальных поколениях селекции различался по 27 сайтам.

При этом практически в половине случаев те сайты, которые были зафиксированы в позитивном варианте отбора, были элиминированы в негативном варианте отбора и наоборот. По сайту 70E различие незначительно, по-видимому, элиминация в варианте (*s-*)-отбора еще не завершилась. Такое резкое различие в паттернах МГЭ в двух противоположных вариантах селекции за ограниченное число поколений вряд ли могло сложиться по случайным причинам. Возможно, рисунок МГЭ имеет отношение к экспрессии гена, контролирующего фенотип количественного признака, находящегося под селекционным давлением.

Однако в силу того что в экспериментах всегда имеет место ограниченное число анализируемых политеменных хромосом, можно предположить, что сайты, в которых копии МГЭ локализируются с низкой частотой, не были обнаружены в линии *riC*. Кроме того, селекция сопровождается процессами инбридинга и дрейфа. При этом полиморфные сайты либо фиксируются, т. е. становятся «стабильными», либо элиминируются. Процессы фиксации и элиминации сайтов локализации МГЭ могут происходить как по адаптивным, так и по случайным причинам. Таким образом, можно предположить, что различный паттерн МГЭ в «селекционных» линиях есть результат селекции, но можно предполагать, что изменение паттерна МГЭ не имеет прямого отношения к селекционному процессу.

Поэтому решено было построить эксперимент на принципиально другом генетическом материале. Эксперимент был организован на 4 изогенных линиях, которые характеризовались стабильным паттерном МГЭ по всем сайтам и у которых предварительно были зафиксированы рисунки МГЭ. Особи этих линий были в равных пропорциях смешаны в одну выборку, и потомки F<sub>2</sub> от такой смеси были разделены на две выборки, каждая из которых подвергалась разнонаправленному отбору, как и в предыдущем эксперименте. В табл. 10 представлены рисунки *mdg2* в 4 изогенных линиях, в F<sub>2</sub> и в 2 «селекционных» линиях после 30 и 60 поколений селекции.

Таблица 10

Паттерн локализации *mdg2* в изогенных линиях,  
в F<sub>2</sub> от смеси 4 изогенных линий и в (s<sup>+</sup>)- и (s<sup>-</sup>)-селекционных линиях

Сайты карты Бриджеса	Изогенные линии				F <sub>2</sub>	Селекция			
	№ 5	№ 40	№ 24	№ 9		(s <sup>+</sup> )		(s <sup>-</sup> )	
						F <sub>30-32</sub>	F <sub>56-62</sub>	F <sub>30-32</sub>	F <sub>56-62</sub>
<b>X</b> 4C	-	+	-	-	+	-	+	+	-
6F	+	+	+	-	+	+	+	+	+
16EF	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18EF	+	+	+	-	+	+	+	+	+
<b>2L</b> 26C	+	-	+	-	+	*(3)	*(1)	+	+
30A	+	-	+	+	+	+	+	+	+
32C	+	+	+	+	+	*(3)	+	+	+
34A	-	-	-	+	+	-	-	+	-
39C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>2R</b> 41B	+	-	-	+	+	+	+	-	+
42E	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43B	+	+	-	-	+	+	+	-	-
45D	-	-	+	+	+	-	-	*(1)	+
49D	+	-	-	-	+	+	+	+	+
51D	-	+	-	-	-	-	-	-	-
56A	+	+	-	-	+	+	+	-	-
56E	+	+	-	-	+	+	+	-	-
<b>3L</b> 60C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
62B	-	-	-	-	-	◆	+	-	-
62D	-	-	-	-	-	◆	+	-	-
63A	-	-	-	-	-	◆	-	-	-
64A	-	-	-	-	-	◆	-	-	-
65A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
65E	-	-	+	+	+	+	-	+	+
66A	+	+	-	-	+	+	+	-	-
67E	+	+	+	+	+	+	+	+	+
75A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
76A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
79E	-	-	-	-	-	◆	+	-	-
<b>3R</b> 82E	+	+	+	+	+	+	+	+	+
85D	+	-	+	+	+	+	+	+	+
86D	+	-	+	+	-	-	-	-	-
87E	-	-	-	-	-	◆	-	◆	+
88E	-	-	-	+	+	-	-	+	+
88F	-	+	-	+	+	-	-	-	-
89A	-	-	+	-	+	-	-	-	-

## Окончание таблицы 10

Сайты карты Бриджеса	Изогенные линии				F <sub>2</sub>	Селекция			
	№ 5	№ 40	№ 24	№ 9		(s <sup>+</sup> )		(s <sup>-</sup> )	
						F <sub>30-32</sub>	F <sub>56-62</sub>	F <sub>30-32</sub>	F <sub>56-62</sub>
90B	+	-	-	+	+	+	+	+	+
93F	-	-	-	-	-	◆	-	-	-
96A	+	+	+	+	+	+	+	+	+
96E	-	-	+	+	+	-	-	+	+
98E	+	-	+	-	-	*(1)	+	-	-
98F	+	-	-	-	-	+	+	-	-
99B	-	-	+	-	-	-	-	*(1)	*(1)
100C	-	-	-	+	-	+	+	*(1)	*(1)
Общее число сайтов	<b>28</b>	<b>22</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>33</b>	<b>36</b>	<b>32</b>	<b>29</b>	<b>28</b>

Примечание. \* Полиморфные сайты; ◆ – инсерции МГЭ.

Результаты этого эксперимента позволили сделать ряд выводов, касающихся характера формирования рисунка *mdg2* в «селекционных» линиях:

1. Каждая из 4 участвующих в эксперименте изогенных линий обладала стабильным и специфическим рисунком локализации *mdg2* и различным фенотипическим проявлением L2 (столб. 2–5 в табл. 10 и столб. 3–4 в табл. 8).

2. У двух изогенных линий (№ 9 и № 24) отсутствовал дистальный фрагмент, а у двух других изогенных линий (№ 5 и № 40) величина дистального фрагмента была выше, чем в контрольной линии *riC*. Среднее значение длины проксимального фрагмента радиальной жилки крыла соответственно в линиях № 9, 24, 5 и 40 было равно  $1,26 \pm 0,03$ ;  $1,54 \pm 0,07$ ;  $2,73 \pm 0,08$ ;  $3,13 \pm 0,08$ . Средняя длина дистального фрагмента в этих линиях соответственно была равна  $0,00$ ;  $0,00$ ;  $0,67 \pm 0,06$ ;  $1,13 \pm 0,07$ . В линии *riC* размеры *px* и *dt* соответственно равны  $1,96 \pm 0,02$ ;  $0,30 \pm 0,03$ .

3. Рисунок локализации *mdg2* в F<sub>2</sub> представлял собой суммарный рисунок мобильного элемента во всех 4 изогенных линиях, исключение составил только сайт 51D.

4. В финальных поколениях отбора по количественному признаку в позитивном (s<sup>+</sup>) и негативном (s<sup>-</sup>) направлениях сформировался различный рисунок *mdg2*. Коэффициент корреляции между рисунком МГЭ в позитивном (s<sup>+</sup>)

и негативном (s<sup>-</sup>) вариантах равен  $0,018 \pm 0,147$ . Такая величина коэффициента корреляции свидетельствует о том, что в финальных поколениях в двух противоположных направлениях отбора сформировался различный паттерн МГЭ.

5. Позитивный отбор (s<sup>+</sup>) сопровождался формированием специфического рисунка *mdg2*, в котором были обнаружены инсерции в сайтах 62B, 62D, 63A, 64A. В финальных поколениях отбора произошла фиксация двух сайтов (62B и 62D), а сайты 63A и 64A были утрачены. Кроме того, были обнаружены инсерции в сайтах 79E, 87E и 93F, но они остались полиморфными, вероятнее всего, потому, что они возникли с очень низкой частотой, поэтому в финальных поколениях оставались полиморфными более продолжительное время.

6. Негативный отбор (s<sup>-</sup>) в основном сопровождался утратой многих сайтов локализации *mdg2* по сравнению с исходным рисунком. В этом направлении отбора новых сайтов локализации МГЭ не было обнаружено.

7. Темп ответа на отбор признаков и в позитивном, и в негативном направлениях был гораздо выше, чем при отборе на гетерогенном материале. В этом варианте отбора селекционные линии достигли своего плато по количественным признакам к 60-му поколению, тогда как на гетерогенном материале селекция продолжалась в негативном направлении отбора более 80 поколений. Это может свидетельствовать о том,

что селекция осуществляется не по отдельным генам, а по рекомбинационным фрагментам хромосом. Таким образом, по итогам этого эксперимента можно сделать вывод о наличии сопряженного ответа на отбор количественного признака и рисунка МГЭ.

Однако требовалось получить еще более убедительные аргументы в пользу выдвинутого предположения об участии МГЭ в ответе на отбор. С этой целью был организован селекционный эксперимент, в котором в качестве участника была использована изогенная линия № 49. Данные представлены в табл. 11.

Гомозиготность изогенной линии подтверждается и тем, что все сайты локализации *mdg2* в ней мономорфны, т. е. копии МГЭ присутствуют на всех исследованных давленных препаратах слюнных желез личинок. В такой ситуации генетическое разнообразие полигенов, контролирующих экспрессию гена главного эффекта *ri*, практически отсутствует, и в такой ситуации вряд ли можно было ожидать эффективного генетического тренда на отбор по количественному признаку.

Поэтому линия предварительно была подвергнута  $\gamma$ -облучению как возможному источнику, вызывающему транспозиции МГЭ, а следовательно, и способному создавать новое генетическое разнообразие по полигенам. В потомстве  $F_1$  от облученных самцов было зафиксировано несколько новых инсерций МГЭ. В течение 12 последующих поколений облученную линию (без дополнительного облучения) размножали путем свободного скрещивания, и в  $F_{12}$  вновь был зафиксирован рисунок МГЭ. Оказалось, что к этому моменту число транспозиций резко возросло (табл. 11, столбец 4). Это явление назвали пролонгацией действия радиации. С  $F_{12}$  был начат селекционный эксперимент. Мы приводим финальные паттерны *mdg2* в двух вариантах селекционного эксперимента (табл. 11, столбцы 5 и 6) для тех сайтов, в которых произошли какие-либо изменения. Селекция по количественным признакам (размеры двух фрагментов радиальной жилки крыла) была эффективна и завершилась через 50 поколений. Поскольку в изогенной линии селекция была успешной, можно предположить, что в результате облучения изменился не только паттерн МГЭ, но и полигенная система генетического контро-

ля количественных признаков. Следовательно,  $\gamma$ -облучение генерировало новую генетическую изменчивость полигенной системы, контролирующей экспрессию количественного признака. Индукция генетической изменчивости  $\gamma$ -облучением и отклик полигенной системы на отбор не вызывают удивления. Удивительно то, что селекция признака в (s+)- и (s-)-направлениях

Таблица 11

Рисунок *mdg2* в линии № 49 до  $\gamma$ -облучения, в  $F_1$  и  $F_{12}$  после  $\gamma$ -облучения, в (s+)- и (s-)-отборе после  $F_{50}$

Районы полигенных хромосом	$F_0$ до облучения $n = 167$	$F_1$ после облучения $n = 44$	$F_{12}$ после облучения $n = 10$	Селекция	
				(s-) $n = 10$	(s+) $n = 10$
<b>X</b> 6F	+	+	+	-	+(10)
12B	-	-	♦(1)	-	-
16F	+	+	+	-	-
17C	+	+	+	-	+(10)
18EF	+	+	+	-	-
19A	-	♦(2)	-	-	-
<b>2L</b> 21D	-	-	♦(6)	** (10)	*(1)
25A	-	♦(4)	-	-	-
26C	+	+	+	-	+(10)
<b>2R</b> 43B	-	♦(4)	♦(5)	-	+(10)
51D	-	-	♦(6)	-	*(2)
56E	-	-	♦(8)	** (10)	+(10)
<b>3L</b> 63A	-	-	♦(6)	*(1)	-
64C	-	-	♦(6)	-	-
66A	-	-	♦(7)	-	+(10)
69E	-	-	♦(2)	-	+(10)
<b>3R</b> 83D	-	-	♦(1)	-	-
84D	-	-	♦(7)	-	*(5)
85D	-	-	♦(7)	-	*(7)
86D	-	-	♦(4)	-	-
94B	-	-	♦(4)	-	-
95A	-	-	(1)	-	-
98E	-	-	♦(8)	(10)	-
99B	-	-	♦(7)	*(1)	** (10)

Примечание. Здесь и в табл. 12 \*() – число полиморфных сайтов; \*\*() – число сайтов, имеющих достоверно противоположный рисунок в двух вариантах отбора.



отбора сопровождалась быстрыми изменениями паттернов *mdg2* (табл. 11, столбцы 5 и 6). В течение 50 поколений отбора из 17 исходно полиморфных сайтов, возникших в  $F_{12}$  после  $\gamma$ -облучения, в 9 сайтах произошли фиксация копий *mdg2* в (s+)-отборе и элиминация копий МГЭ в этих сайтах в (s-)-отборе. В сайтах 84D и 85D такая же картина противоположного ответа, хотя в (s+)-отборе фиксация еще не завершена.

Для сравнения укажем, что отбор на гетерогенном материале был более длителен (более 80 поколений) и сопровождался в негативном варианте отбора резким падением приспособленности линии, так что для поддержания приспособленности приходилось изменять тактику отбора вплоть до прекращения давления отбора в некоторые особенно критические моменты.

Для подтверждения того, что стрессовое воздействие вызывает транспозиции МГЭ и генерирует генетическое разнообразие количественного признака, был организован селекционный эксперимент на другой изогенной линии и с другим стрессовым фактором. Использована изогенная линия № 51, которая имела также мономорфный рисунок *mdg2*, *mdg1* и *hobo*. Предварительно самцы линии были подвергнуты тяжелой стрессовой температурной обработке, как и ранее (Ратнер, Васильева, 1992). Через двое суток обработанных самцов скрещивали с необработанными виргинными самками этой же линии. Полученную линию размножали, материал был разделен на 4 части. Селекционный эксперимент осуществляли в двух повторностях в позитивном направлении [51-1(s+), 51-2(s+)] и в двух повторностях в негативном направлении [51-1(s-), 51-2(s-)]. Селекционный процесс, как и ранее, контролировали исследованием рисунка локализации *mdg2* в исходной линии и в финальных поколениях селекции. Результаты эксперимента представлены в табл. 12–14. После хит-шока у потомков  $F_1$  выявлено 18 сайтов, в которых присутствуют инсерции копий *mdg2*. Все новые сайты были полиморфными. В процессе селекции произошли существенные изменения в паттерне анализируемого МГЭ. Во-первых, отмечается быстрая элиминация сайтов, в которых *mdg2* локализован с очень низкой исходной частотой. Это сайты 3С, 4В, 22В, 63А, 67А,

75С, 83В, 87В, 87F и 94D, которые достаточно быстро в процессе селекции утрачиваются в обоих вариантах отбора (табл. 12). Во-вторых, финальные рисунки *mdg2* после 80 поколений разнонаправленного отбора заметно отличаются от исходного рисунка. Однако наиболее интересны другие факты. Отмечена очень высокая степень сходства паттернов в двух повторностях как позитивной, так и негативной селекции.

Коэффициент корреляции по паттерну между независимыми повторностями 51-1(s-) и 51-2(s-) равен 0,946,  $p < 0,001$ , между независимыми повторностями 51-1(s+) и 51-2(s+)  $r = 0,912$ ,  $p < 0,001$ . Это означает, что в одних и тех же сайтах в двух независимо селективируемых повторностях в обоих направлениях отбора фиксировались и элиминировались практически одни и те же сайты. Особый интерес представляют районы хромосом, в которых зафиксирован противоположный рисунок МГЭ в противоположных направлениях отбора. Коэффициент корреляции между рисунками в (s+)- и (s-)-вариантах селекции равен -0,567,  $p < 0,001$ . Подобная ситуация сложилась и по МГЭ *mdg1* (табл. 13).

В негативном направлении отбора в двух повторностях по 22 сайтам сформировался в финальных поколениях селекции одинаковый рисунок (коэффициент корреляции по рисунку МГЭ между повторностями равен 0,982,  $p < 0,001$ ). В позитивном направлении подобная картина отмечена по 14 сайтам (коэффициент корреляции равен 0,571,  $p < 0,001$ ). При этом между вариантами отбора сформировался резко различный паттерн *mdg1* (коэффициент корреляции между вариантами отбора равен 0,021). Сходная картина изменения рисунка МГЭ при длительной разнонаправленной селекции обнаружена и по транспозону *hobo* (табл. 14). Отмечается положительная связь между независимыми повторностями селекции и по рисунку мобильного элемента *hobo*. Так, коэффициент корреляции между повторностями 51-1(-) и 51-2(-) равен 0,259,  $p < 0,001$ , между повторностями 51-1(+) и 51-2(+)  $r = 0,405$ ,  $p < 0,001$ . В то же время корреляция между двумя противоположными вариантами отбора (s-) и (s+) равна 0,092,  $p < 0,05$ .

Следовательно, можно констатировать, что система МГЭ эукариотического генома обла-

Таблица 12

Паттерн локализации *mdg2* в изогенной линии № 51  
до и после хит-шока и в селекционном эксперименте

Районы политенных хромосом	Изогенная линия № 51 до ТТШ <i>n</i> = 17	Изогенная линия № 51 после ТТШ <i>n</i> = 85	Негативная селекция		Позитивная селекция	
			51-1(s-) <i>n</i> = 10	51-2(s-) <i>n</i> = 10	51-1(s+) <i>n</i> = 10	51-2(s+) <i>n</i> = 10
<b>X</b> 3C	–	◆(1)	–	–	–	–
4B	–	◆(1)	–	–	–	–
6E	+	+	*(8)	*(8)	*(8)	*(8)
16F	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
17C	+	+	*(8)	*(8)	*(8)	*(8)
19A	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
20A	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
<b>2L</b> 22B	–	◆(1)	–	–	–	–
24E	+	+	+	+	+	+
25F	+	+	+	+	+	+
26C	+	+	+	+	+	+
28A	–	◆(8)	–	–	–	–
30A	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
32C	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
34B	–	◆(4)	**(-)	**(-)	** (5)	** (6)
39C	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
<b>2R</b> 42E	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
42F	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
43B	–	◆(58)	+	+	+	+
45C	+	+	+	+	+	*(7)
49C	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
56A	–	–	–	–	–	*(3)
56E	–	◆(4)	**(-)	**(-)	** (2)	** (7)
60B	–	◆(17)	**(-)	**(-)	** (10)	** (10)
60C	+	+	**(-)	**(-)	** (10)	** (10)
<b>3L</b> 63A	–	◆(1)	–	–	–	–
64A	+	+	**(-)	**(-)	** (10)	** (10)
65E	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
67A	–	◆(1)	–	–	–	–
67DE	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
75A	+	+	+	+	+	+
75C	–	◆(2)	–	–	–	–
76A	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
<b>3R</b> 82E	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
83D	–	◆(1)	–	–	–	–
84D	+	+	–	+	+	–
85E	+	+	–	+	+	+
86D	–	◆(6)	–	–	–	–

## Окончание таблицы 12

Районы политенных хромосом	Изогенная линия № 51 до ТТШ <i>n</i> = 17	Изогенная линия № 51 после ТТШ <i>n</i> = 85	Негативная селекция		Позитивная селекция	
			51-1(s-) <i>n</i> = 10	51-2(s-) <i>n</i> = 10	51-1(s+) <i>n</i> = 10	51-2(s+) <i>n</i> = 10
87B	–	♦(2)	–	*(1)	–	–
87F	–	♦(2)	–	–	–	–
88E	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
88F	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
90B	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
94D	–	♦(1)	–	–	–	–
96A	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
97DE	–	♦(7)	** (10)	** (7)	** (–)	** (1)
98CD	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
98E	–	♦(6)	–	–	–	*(1)
99A	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
99B	+	+	Δ	Δ	Δ	Δ
Всего сайтов	31	49	9	12	15	18

Примечание. Δ – эксцизии.

дает по крайней мере следующими общими функциями: 1) является источником инсерционной изменчивости генов; 2) откликается на внешние стрессовые воздействия, в частности, шоковая температурная обработка,  $\gamma$ -облучение и этанол вызывают вспышки транспозиционной изменчивости; 3) откликается изменением рисунков локализации многих МГЭ при переводе гетерогенного материала на изогенную основу и на селекцию по количественным признакам.

#### Гипотезы и современная концепция генетического контроля количественных признаков

Полученные факты ставят много новых вопросов. В отсутствие отбора фиксации и утраты копий МГЭ должны происходить медленно, по законам генетического дрейфа (Crow, Kimura, 1970). Можно ли считать, что скорость фиксации и утрат копий МГЭ при отборе означает адаптивность этого процесса, т. е. участие МГЭ в экспрессии отбираемых генов и полигенов? В связи с поставленным вопросом можно рассмотреть несколько гипотез.

**1. Гипотеза «чистого» генетического дрейфа МГЭ при отборе.** Предполагается, что копии

МГЭ никак не влияют на экспрессию полигенов и не сцеплены с ними, а потому не участвуют в отклике на отбор. Тогда в популяции «конечной численности» они должны быть подвержены «чистому» генетическому дрейфу. Согласно стохастической теории эволюции (Crow, Kimura, 1970), среднее условное время фиксации (без учета утрат) нейтрального аллеля в конечной популяции равно:

$$\bar{t}_{\text{fix}} = -\frac{4N_e(1-f)}{f} \ln(1-f) = 3,06,$$

$N_e > 600$  поколений.

$$\text{Среднее } \bar{t}_{\text{loss}} = -\frac{4N_e f}{(1-f)} \ln(f) = 2,4,$$

$N_e > 400$  поколений, при эффективной численности популяции  $N_e \approx 200$  особей и начальной частоте аллеля (копии МГЭ)  $f = 0,39$ . Эти параметры соответствуют данным нашей экспериментальной популяции. Однако непосредственная оценка  $\bar{t}_{\text{fix}}$  и  $\bar{t}_{\text{loss}}$  в (s+) и (s-) направлениях отбора дает значения в интервале 50–60 поколений (в самом крайнем случае 80 поколений в гетерогенной популяции), что на порядок меньше величины, ожидаемой при случайном генетическом дрейфе. Таким образом, эта гипотеза не способна объяснить свойства реального отклика паттерна МГЭ на отбор по количественному признаку.

Таблица 13

Паттерн локализации МГЭ *mdg1* в контрольной изогенной линии № 51  
и в селекционном эксперименте

Сегменты политенных хромосом карты Бриджеса	Контроль до отбора, линия № 51 <i>n</i> = 10	Негативная селекция (s-)		Позитивная селекция (s+)	
		51-1(s-) <i>n</i> = 10	51-2(s-) <i>n</i> = 10	51-1(s+) <i>n</i> = 10	51-2(s+) <i>n</i> = 10
<b>X</b> 20A	+	+	+	+	*(8)
<b>2L</b> 24E	+	+	+	+	*(8)
26C	+	+	+	+	*(7)
34D	-	*(5)	*(4)	-	*(4)
<b>2R</b> 42E	-	*(6)	*(5)	-	*(6)
42F	-	*(6)	*(5)	-	*(6)
43B	-	-	-	-	*(3)
45C	-	-	-	-	*(7)
47B	-	*(5)	+	*(3)	-
49C	+	Δ	Δ	Δ	Δ
51D	-	-	-	** (10)	** (10)
56E	-	-	-	** (8)	** (7)
<b>3L</b> 65C	-	-	*(1)	-	-
66B	+	Δ	Δ	Δ	Δ
69D	-	-	-	-	*(3)
71A	+	** (10)	** (9)	-	-
75A	-	*(3)	-	*(3)	-
76B	-	-	-	*(3)	-
<b>3R</b> 82F	-	-	-	*(3)	-
86D	-	-	-	*(1)	-
87B	+	-	-	** (10)	** (10)
92A	-	-	*(1)	-	-
97E	-	** (4)	** (1)	-	-
98D	-	*(10)	*(10)	*(7)	*(9)
99B	-	-	-	*(1)	-
Всего сайтов	8	11	12	12	13

Таблица 14

Паттерн локализации *hobo*-элемента в изогенной линии № 51 в двух направлениях селекции

Районы политенных хромосом	Позитивная селекция (s+)		Негативная селекция (s-)		Районы политенных хромосом	Позитивная селекция (s+)		Негативная селекция (s-)	
	51-1(+)	51-2(+)	51-1(-)	51-2(-)		51-1(+)	51-2(+)	51-1(-)	51-2(-)
<b>X</b> 2B	+				63F	+			
4C	+				64D	+	+		
4F	+				65A	+			
6A		+	+		65B	+			
6EF		+			66B	+	+		
7C		+			66C	+			

Продолжение таблицы 14

Районы политенных хромосом	Позитивная селекция (s+)		Негативная селекция (s-)		Районы политенных хромосом	Позитивная селекция (s+)		Негативная селекция (s-)	
	51-1(+)	51-2(+)	51-1(-)	51-2(-)		51-1(+)	51-2(+)	51-1(-)	51-2(-)
8E			+	+	67A		+		
9A	+	+			67C	+			
9B		+			67D	+			+
9ED	+				67F		+		
11CD	+				68DE				+
12A	+	+			68F				+
12ED	+	+			69C	+			
13A	+	+			69F	+	+		
14B	+				70C	+	+		
14D		+			71C		+		
18F-19A	+				73C	+			
20	+	+			74B	+	+		+
<b>2L</b> 21D	+				75A	+			
22F	+	+	+		75C	+			
26A	+	+		+	76F	+	+		
26C	+	+			78E		+		
26E		+			79C	+			
27A	+				<b>3R</b> 80A	+			
28D		+			82F			+	
30B		+			84A			+	
33B			+		84BC		+		+
33C			+		84D		+	+	
33D		+			85A	+			
33F			+		85B				+
34C		+			85C	+			
35C	+				85F	+			
36A	+				86A		+		
37BC	+				86C	+	+		
38C				+	86D	+	+		
39E		+			87F	+			+
<b>2R</b> 42B				+	88A	+	+	+	+
45D		+			89A	+			
46B		+			92A	+	+		
46F	+				92E	+	+		
47D	+	+			93D	+			
49B	+				94D	+			
49D	+				95A	+			
50B	+		+		95D	+			
50C	+	+	+		95E	+			+
50F			+		95F	+			



## Окончание таблицы 14

Районы политенных хромосом	Позитивная селекция (s+)		Негативная селекция (s-)		Районы политенных хромосом	Позитивная селекция (s+)		Негативная селекция (s-)	
	51-1(+)	51-2(+)	51-1(-)	51-2(-)		51-1(+)	51-2(+)	51-1(-)	51-2(-)
51F	+				96A	+	+		
53BC	+	+			96D	+	+		
53EF			+		96F	+			
53DE	+	+			97A	+			
57AB	+				97E	+	+		
57E	+				98E		+		
58D	+				98D		+		
59A	+				99A	+	+		
3L 61DE	+				100B		+		
62D		+			100EF	+			
63ED			+	+	Итого сайтов	71	55	13	17

**2. Гипотеза маркерного эффекта.** Предполагается, что копии МГЭ тесно сцеплены с полигенами, попадающими под селекционное давление, но не модифицируют их экспрессию. В такой ситуации отбираемые аллели (полигены) фиксируются достаточно быстро. Однако, если маркер (копия МГЭ) исходно полиморфен, то он должен оставаться полиморфным и после завершения отбора. Когда отбор завершен, наступает фаза нейтрального медленного генетического дрейфа маркеров, которые попадают в ситуацию предыдущей гипотезы. Сцепление маркера (МГЭ) и отбираемого полигена способно лишь незначительно изменить скорости фиксации и утрат копий МГЭ.

**3. Гипотеза модифицирующего влияния копий МГЭ на характер проявления полигенов.** Гипотеза предполагает, что МГЭ фиксируются или теряются в основном адаптивно, совместно со смежными полигенами. Фиксируемые рисунки МГЭ в «селекционных» линиях тоже должны быть адаптивными. Средние времена фиксации и утраты копий МГЭ должны быть ограничены рамками завершения отбора, т. е. десятками, а не сотнями поколений. Ясно, что эта гипотеза способна объяснить быструю фиксацию паттернов МГЭ при отборе количественного признака (Ратнер и др., 2003). Однако в этом случае финальные паттерны МГЭ как бы предопределены свойствами полигенной системы, т. е. должны быть строго детерминированы.

В то же время вряд ли стоит ожидать, что подавляющее большинство копий МГЭ локализовано рядом с полигенами одной конкретной системы. Поэтому в финальных паттернах слишком большого числа адаптивных фиксированных и утраченных сайтов МГЭ не может быть.

Однако, если паттерны МГЭ содержат различные копии: нейтральные копии МГЭ, МГЭ-маркеры, МГЭ-модификаторы, то лишь последняя группа копий будет фиксироваться быстро, а две первые, число которых преобладает, будут откликаться на отбор крайне медленно. Такое поведение копий МГЭ не соответствует экспериментальным данным, где фактически быстро фиксируется вся выявляемая часть паттерна копий МГЭ.

**4. Гипотеза участия паттерна-«чемпиона» полигенов,** вносящего существенный вклад в фенотип количественного признака. Предполагается, что среди комбинаторных паттернов полигенов имеется аллельное разнообразие, в котором особое место в селекции занимают «экстремальные» варианты. Такие аллели всегда в первую очередь подхватываются отбором. Если особи многоплодны, как дрозофила, то пара родителей может дать сотни потомков. Тогда отбор аллелей родителя-«чемпиона» будет сопровождаться бессистемным семейным инбридингом, особенно в условиях жесткого отбора. Существенно, что инбридинг возрастает только в ходе отбора и захватывает и гомозиготы

тизирует все локусы генома, в том числе и все семейства МГЭ. Если гомозиготизация будет глубокой, то средние времена фиксации и утраты копий МГЭ-паттерна будут ограничены только временем завершения ответа на отбор. Паттерны МГЭ «селекционных» линий должны быть случайными или адаптивными только в меру участия соответствующих групп МГЭ в селекционном процессе. Поскольку предполагается, что доля МГЭ-модификаторов невелика и финальные паттерны МГЭ должны быть в основном случайны, нейтральны, эта гипотеза не является альтернативной по отношению к трем предыдущим. В ней появляется новый преобладающий фактор – инбридинг, зависящий от жесткости отбора. Инбридинг способен ускорить фиксацию всех групп МГЭ: маркеров, независимых копий и копий-модификаторов полигенов. Эта гипотеза кажется нам наиболее реалистичной.

Особо отмечаем, что индукция транспозиций МГЭ сопровождалась возникновением новой генетической изменчивости по полигенам, контролирующим экспрессию олигогенной мутации *ri*. Доказательством того, что транспозиции МГЭ являются источником дополнительного генетического разнообразия, служит успешный «генетический тренд» при разнонаправленной селекции по количественному признаку в изогенных линиях. Селекция по количественному признаку была эффективной после обработки самцов дрозофилы  $\gamma$ -облучением, и это неудивительно, поскольку  $\gamma$ -облучение всегда считалось жестким мутагеном. Однако выявление сопровождающих  $\gamma$ -облучение транспозиций МГЭ может означать, что мутагенность  $\gamma$ -облучения частично или полностью реализуется через индукцию транспозиций МГЭ. Оказалось также, что температурный шок и пары этанола являются активаторами транспозиций МГЭ. Обнаружение того факта, что этанол является своеобразным индуктором транспозиций МГЭ, является важным аргументом при объяснении причин возникновения различных патологий у детей родителей, злоупотребляющих алкоголем. Температурные шоковые воздействия всегда считались немутагенными. Однако наличие эффективного отклика количественного признака на отбор в изогенной линии после ТТШ говорит о том, что ТТШ индуцирует генетическую из-

менчивость полигенов. В данном случае отклик на отбор в гомозиготной изогенной линии можно объяснить только наличием индукции транспозиций МГЭ, которые изменяют активность полигенов, контролирующей селективируемый признак. МГЭ способны модифицировать активность полигенов, участвующих в экспрессии олигогенов, т. е. прямое энхансерное или иное усиление или ослабление их экспрессии. В принципе аллели полигенов могут вносить положительный и отрицательный вклад в признак или быть нейтральными, т. е. по-разному откликаться на отбор в каждом из направлений селекции или не откликаться на отбор совсем. Модифицирующий эффект должен проявляться только у отбираемых аллелей полигенов, т. е. по результату эквивалентно специфической локализации МГЭ, которые усиливают экспрессию смежных полигенов в направлении селекции.

Таким образом, усиление транспозиционной активности мобильных генетических элементов в геномах в ответ на стрессовые воздействия носит, по-видимому, повсеместный характер. В таком случае паттерны различных семейств МГЭ можно рассматривать как универсальную геномную систему «мягкой» модификации полигенного контроля любых количественных признаков и в том числе признаков приспособленности.

Суммируя все вышеизложенное, можно заключить, что система мобильных генетических элементов в геномах столь же реальна и универсальна, как и система SOS-репарации и система гормонального контроля. Таким образом, система МГЭ эукариотических геномов является источником инсерционной изменчивости, влияет на экспрессию генов, контролирующих количественные и качественные признаки, изменяет рисунки локализации в ответ на селекцию по признакам, на действие инбридинга и аутбридинга и на внешние стрессовые воздействия (шоковая температура,  $\gamma$ -облучение, алкоголь, детергенты и др.). МГЭ выполняют функцию своего рода рецепторов внешних стрессующих сигналов, инициирующих вспышки транспозиционной изменчивости в критические периоды эволюции популяций, что может приводить к быстрому преобразованию гомеостатической видовой нормы и, возможно, к видообразованию.

Наличие мобильных генетических элементов, в частности в геномах эукариот, дает воз-

возможность популяциям в целом выживать в резко измененных условиях среды. Следовательно, можно считать, что МГЭ непосредственно участвуют в экспрессии и изменчивости признаков, селекции и эволюции.

Работа частично поддержана грантами РФФИ № 09-04-00213а и № 09-04-00872а и грантом «Биологическое разнообразие» № 27.30.

### Литература

- Аникеева Н.В., Забанов С.А., Васильева Л.А., Ратнер В.А. Влияние теплового шока на транспозиции МГЭ *Dm412* в трех изогенных линиях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1994. Т. 30. № 2. С. 212–217.
- Антоненко О.В., Васильева Л.А. Изменение рисунка локализации МГЭ *mdg1* и *mdg2* при разнонаправленной селекции по количественному признаку в изогенной линии *Drosophila melanogaster* // Докл. АН. 2006. Т. 406. № 1. С. 129–133.
- Беляева Е.С., Пасюкова Е.Г., Гвоздев В.А. и др. Транспозиции мобильных диспергированных генов у *Drosophila melanogaster*, выявляемые с помощью селекции // Генетика. 1981. Т. 17. С. 1566–1580.
- Беляева Е.С., Пасюкова Е.Г., Глушкова И.В. и др. Приспособленность особей и горячие точки локализации мобильного элемента МДГ1 в хромосоме 2 в линиях *Drosophila melanogaster*, имеющих общее происхождение // Генетика. 1989. Т. 25. № 6. С. 1047–1058.
- Бубенщикова Е.В., Антоненко О.В., Васильева Л.А., Ратнер В.А. Индукция транспозиций МГЭ 412 раздельно тепловым и холодным шоком в сперматогенезе у самцов дрозофилы // Генетика. 2002. Т. 38. № 1. С. 46–55.
- Васильева Л.А. Влияние изогенизации на фенотипическое проявление количественных признаков у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2004. Т. 40. № 8. С. 1053–1057.
- Васильева Л.А. Изменение системы жилкования крыла *Drosophila melanogaster* под действием температурного шока и селекции // Журн. общ. биологии. 2005. Т. 66. № 1. С. 68–74.
- Васильева Л.А. Статистические методы в биологии, медицине и сельском хозяйстве. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2007. 127 с.
- Васильева Л.А., Антоненко О.В. Анализ изменения рисунка мобильных генетических элементов (МГЭ) в геноме *Drosophila melanogaster* под действием отбора // Вестник НГАУ. 2010. № 3(15). С. 62–68.
- Васильева Л.А., Антоненко О.В., Выхристюк О.В., Захаров И.К. Индукция транспозиций мобильных генетических элементов *Drosophila melanogaster* различными стрессовыми факторами // Информ. вестник ВОГиС. 2007. Т. 11. № 3/4. С. 662–671.
- Васильева Л.А., Антоненко О.В., Выхристюк О.В., Захаров И.К. Селекция изменяет паттерн мобильных генетических элементов в геноме *Drosophila melanogaster* // Информ. вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 3. С. 412–425.
- Васильева Л.А., Бубенщикова Е.В., Антоненко О.В., Ратнер В.А. Отклик паттерна МГЭ 412 на отсекающий отбор количественного признака в изогенной линии дрозофил после тяжелого теплового шока (ТТШ) // Генетика. 2000. Т. 36. № 6. С. 774–781.
- Васильева Л.А., Забанов С.А., Ратнер В.А. и др. Экспрессия количественного признака *radius incompletus*, температурные эффекты и локализация мобильных элементов у дрозофилы. Сообщение II. Мобильные генетические элементы *Dm412* // Генетика. 1987а. Т. 23. № 1. С. 81–92.
- Васильева Е.В., Захаренко Л.П., Ратнер В.А. Популяционная динамика отклика геномного паттерна МГЭ *Dm412* на отбор по количественному признаку // Генетика. 1998а. Т. 34. № 7. С. 929–940.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А. Генетический анализ полигенной системы количественного признака после негативной и позитивной селекции: вклады хромосом в экспрессию фрагментов радиальной жилки // Генетика. 1994. Т. 30. № 2. С. 185–191.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А. Полигенная система количественного признака *radius incompletus* у дрозофилы: генетические особенности, взаимодействие с другими генами и паттерном МГЭ, эволюционные свойства // Современные концепции эволюционной генетики / Ред. В.К. Шумный, А.Л. Маркель. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2000. С. 117–127.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А. Сравнительный анализ паттернов МГЭ 412 в 18 изогенных линиях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2003. Т. 39. № 3. С. 349–356.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А. Анализ системы экспрессии гена *radius incompletus* у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2004. Т. 40. № 5. С. 624–630.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А., Антоненко О.В. и др. Индукция транспозиций МГЭ 412 различными дозами паров этанола в изогенной линии *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2003. Т. 39. № 5. С. 717–720.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А., Бубенщикова Е.В. Сравнительные вклады различных генетических

- факторов в индукцию транспозиций МГЭ при изогенизации // Генетика. 1998б. Т. 34. № 11. С. 1484–1492.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А., Забанов С.А. Экспрессия количественного признака *radius incompletus*, температурные эффекты и локализация мобильных элементов у дрозофилы. Сообщение I. Свойства исследуемых субпопуляций // Генетика. 1987б. Т. 23. № 1. С. 71–80.
- Васильева Л.А., Ратнер В.А., Забанов С.А., Юдин А.Я. Сравнительный анализ паттернов локализации мобильных генетических элементов в селекционно-генетических экспериментах на *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1995. Т. 31. № 7. С. 920–931.
- Гаврилова Е.Д., Антоненко О.В., Васильева Л.А. Пары этанола индуцируют транспозиции МГЭ 412 у *Drosophila melanogaster* // Экол. генетика. 2004. Т. 2. № 3. С. 3–7.
- Гвоздев В.А. Подвижная ДНК эукариот // Сорос. образовательный журнал. 1998. Т. 33. № 8. С. 8–22.
- Гвоздев В.А., Кайданов Л.З. Геномная изменчивость, обусловленная транспозициями мобильных элементов, и приспособленность особей *Drosophila melanogaster* // Журн. общ. биологии. 1986. Т. 47. № 1. С. 51–63.
- Гвоздев В.А., Кайданов Л.З. Системные изменения локализации мобильных элементов в геноме *Drosophila melanogaster*, сопровождающие процессы селекции // Молекулярные механизмы генетических процессов / Под ред. А.А. Созинова, Н.Г. Шуппе. М.: Наука, 1990. С. 81–92.
- Георгиев Г.П., Гвоздев В.А. Мобильные диспергированные гены эукариот // Вестник АН СССР. 1980. № 8. С. 19–27.
- Георгиев Г.П., Корочкина С.Е., Могила В.А., Герасимова Т.И. Индукция одиночных транспозиций мобильных генетических элементов у *Drosophila melanogaster* с помощью митомицина С // Генетика. 1988. Т. 24. № 3. С. 461–467.
- Герасимова Т.И. «Транспозиционные взрывы» при дестабилизации генома у *Drosophila melanogaster* // Молекулярные механизмы генетических процессов: молекулярная генетика, эволюция и молекулярно-генетические основы селекции. М.: Наука, 1985. С. 13–20.
- Герасимова Т.И. Транспозиционные взрывы, транспозиционная память и их возможное эволюционное значение // Ред. А.А. Созинов, Н.Г. Шуппе. М.: Наука, 1990. С. 99–109.
- Герасимова Т.И., Мизрохи Л.Ю., Георгиев Г.П. Транспозиционные взрывы в отдельных зародышевых клетках при генетической дестабилизации у *Drosophila melanogaster* // Докл. АН СССР. 1984. Т. 274. № 6. С. 1473–1476.
- Горячковская Т.Н., Васильева Л.А. Анализ спектра локализации МГЭ *Dm-412* в линиях *Drosophila melanogaster*, подвергавшихся длительной селекции по количественному признаку // Генетика. 1991. Т. 27. № 8. С. 1350–1358.
- Гришаева Т.М., Иващенко Н.И. Проблемы структурно-функционального взаимодействия в системах гибридного дисгенеза // Усп. соврем. биологии. 1997. Т. 117. № 1. С. 52–67.
- Евгеньев М.Б. Мобильные элементы и эволюция генома // Молекуляр. биология. 2007. Т. 41. № 2. С. 234–345.
- Забанов С.А., Васильева Л.А., Ратнер В.А. Экспрессия количественного признака *radius incompletus* у дрозофилы и локализация мобильных элементов *MDG-1* и *copia* // Генетика. 1990. Т. 26. № 7. С. 1144–1153.
- Забанов С.А., Васильева Л.А., Ратнер В.А. Множественная индукция транспозиций МГЭ *B104* у дрозофилы тяжелым тепловым шоком // Генетика. 1994. Т. 30. № 2. С. 218–224.
- Забанов С.А., Васильева Л.А., Ратнер В.А. Индукция транспозиций МГЭ *Dm 412* при помощи  $\gamma$ -облучения в изогенной линии *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1995. Т. 31. № 6. С. 798–803.
- Зайнуллин В.Г., Шапошников М.В., Юранева И.Н. Генетические эффекты у *Drosophila melanogaster*, индуцированные хроническим облучением в малых дозах // Радиационная биология. 2000. Т. 40. С. 567–575.
- Иващенко Н.И., Гришаева Т.М. Современные представления о роли разных семейств мобильных элементов в геномах эукариот // Усп. соврем. биологии. 2009. Т. 129. № 2. С. 115–123.
- Иовлева О.В., Мыльников С.В. Последствия отбора в высокоинбредных линиях дрозофилы // Генетика. 2007. Т. 43. № 10. С. 1328–1340.
- Кайданов Л.З., Галкин А.П., Иовлева О.В., Сиделова О.Г. Направленные перемещения по геному мобильного элемента *hobo* в длительно селектируемой линии НА *Drosophila melanogaster* // Цитология и генетика. 1996а. Т. 30. № 1. С. 23–30.
- Кайданов Л.З., Мыльников С.В., Иовлева О.В., Галкин А.П. Направленный характер генетических изменений при длительном отборе линий *Drosophila melanogaster* по адаптивно важным признакам // Генетика. 1996б. Т. 30. № 8. С. 1085–1096.
- Кайданов Л.З., Мыльников С.В., Галкин А.П. и др. Генетические эффекты дестабилизирующего отбора при селекции по адаптивно важным признакам в линиях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1997. Т. 33. № 8. С. 1102–1109.
- Колесникова О.В., Забанов С.А., Васильева Л.А., Ратнер В.А. Индукция транспозиций МГЭ *Dm 412* в



- геноме дрозофилы при помощи теплового шока // Генетика. 1991. Т. 27. № 9. С. 1547–1555.
- Лобашев М.Е. Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса // Вестн. ЛГУ. 1947. № 8. С. 10–29.
- Мизрохи Л.Ю., Георгиева С.Г., Оболенскова Л.А. и др. Природа нестабильных инсерционных мутаций и реверсий в локусе *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1988. Т. 24. № 2. С. 216–226.
- Пасюкова Е.Г., Беляева Е.С., Коган Г.Л. и др. Транспозиции мобильных диспергированных генов (мдг), коррелирующие с изменением приспособленности у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1984. Т. 20. № 11. С. 1772–1782.
- Пасюкова Е.Г., Коган Г.Л., Иовлева О.В. и др. Согласованные изменения локализации мобильных элементов в геноме *Drosophila melanogaster*, отражающие результат направленного отбора по количественным признакам // Докл. АН СССР. 1985. Т. 283. № 6. С. 1476–1480.
- Ратнер В.А., Бубенщикова Е.В., Васильева Л.А. Пролонгация индукции транспозиций МГЭ 412 после  $\gamma$ -облучения в изогенной линии *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2001. Т. 37. № 4. С. 485–493.
- Ратнер В.А., Васильева Л.А. Количественный признак у дрозофилы: генетические, онтогенетические, цитогенетические и популяционные аспекты // Генетика. 1987. Т. 23. № 6. С. 1070–1081.
- Ратнер В.А., Васильева Л.А. Мобильные генетические элементы и количественные признаки у дрозофилы: факты и гипотезы // Генетика. 1992. Т. 28. № 11. С. 15–27.
- Ратнер В.А., Васильева Л.А. Мобильные генетические элементы (МГЭ) и эволюция геномов // Современные проблемы теории эволюции / Под ред. Л.П. Татарина. М.: Наука, 1993. С. 43–59.
- Ратнер В.А., Васильева Л.А. Индукция транспозиций и эксцизий мобильных генетических элементов у дрозофилы в процессе изогенизации // Генетика. 1996. № 7. Т. 32. С. 933–944.
- Ратнер В.А., Васильева Л.А. Мобильные генетические элементы (МГЭ): «эгоистическая ДНК» или функциональная часть генома? // Современные концепции эволюционной генетики / Под ред. В.К. Шумного, А.Л. Маркеля. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2000. С. 128–150.
- Ратнер В.А., Егорова А.В., Юдакин А.Я. Стабилизирующий отбор в компьютерной модели совместной эволюции паттернов полигенов, МГЭ и МИП // Генетика. 2003. Т. 39. № 4. С. 550–561.
- Фурман Д.П., Бухарина Т.А. Увеличение частоты перемещений  *copia*-подобных элементов в процессе получения изогенных линий // Докл. АН. 1996а. Т. 348. С. 711–715.
- Фурман Д.П., Бухарина Т.А. Мобильные элементы генома дрозофилы как маркеры кроссинговера в изогенизирующих скрещиваниях с балансерной линией // Генетика. 1996б. Т. 32. № 9. С. 1291–1294.
- Фурман Д.П., Бухарина Т.А. Увеличение частоты транспозиций  *copia*-подобных элементов при изогенизирующих скрещиваниях с балансерной линией // Генетика. 1997. Т. 33. № 11. С. 1510–1516.
- Хесин Р.Б. Непостоянство генома. М.: Наука, 1984. 472 с.
- Чересиз С.В., Юрченко Н.Н., Иванников А.В., Захаров И.К. Мобильные элементы и стресс // Информ. вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 1/2. С. 217–242.
- Шахмурадов И.А., Капитонов В.В., Колчанов Н.А., Омелянчук Л.В. Эволюция повторов  *Alu*: динамика распространения в геноме // Генетика. 1989. Т. 25. № 9. С. 1682–1689.
- Ananiev E.V., Gvozdev V.A., Ilyin Y.V. *et al.* Reiterated genes with varying location in intercalary heterochromatin of *Drosophila melanogaster* polytenic chromosomes // Chromosoma. 1978. V. 70. P. 1–17.
- Arkhipova I.R., Lyubomirskaya N.V., Ilyin Y.V. *Drosophila* Retrotransposons. Berlin: Springer-Verlag, 1995. 134 p.
- Arkhipova I.R., Pyatkov K.I., Meselson M. *et al.* Retroelements containing introns in diverse invertebrate taxa // Nat. Genet. 2003. V. 33. N 2. P. 123–124.
- Arnault C., Biemont C. Heat shock do not mobilize mobile elements in genome of *Drosophila melanogaster* // J. Mol. Evol. 1989. V. 28. P. 388–390.
- Babenko V.N., Makunin I.V., Brusentsova I.V. *et al.* Paucity and preferential suppression of transgenes in late replication domains of the *D. melanogaster* genome // BMC Genomics. 2010. V. 11. P. 318–332. (<http://biomedcentral.com/1471-2164/11/38>)
- Barsanti P., Palumbo G. Heat Shock or hybrid dysgenesis induced instability in the  $w^a$  mutation of *Drosophila melanogaster* // Proc. of the IX Eur. *Drosophila* Research Conf. 1985. P. 53.
- Basten C.J., Weir, Zeng Z.-B. Zmap-a QTL cartographer // Proc. 5th world Congr. on Genetics Applied to Livestock Production: Computing strategies and software / Eds C. Smith, Y.S. Gavora, B. Benkel *et al.* 1994. V. 22. P. 65–66.
- Belyaeva E.S., Pasyukova E.G., Ilyin Y.V. *et al.* Transposition of mobile dispersed genes in *Drosophila melanogaster* and fitness of stocks // Mol. Gen. Genet. 1982. V. 185. P. 324–328.
- Biemont C. Population genetics of transposable DNA elements. A *Drosophila* point of view // Genetica (Ned.). 1992. V. 86. P. 67–84.
- Biemont C., Arnault C., Heizmann A. *et al.* Massive changes in genomic location of *P* elements in an inbred line of *Drosophila melanogaster* // Naturwissenschaften. 1990. V. 77. P. 485–488.



- Biemont C., Terzian C. MDG-1 mobile element polymorphism in selected *Drosophila melanogaster* population // *Genetica* (Ned.). 1988. V. 76. N 1. P. 7–14.
- Biemont C., Vieira C. What transposable elements tell us about genome organization and evolution: the case of *Drosophila* // *Cytogenet. Genome Res.* 2005. V. 110. N 1/4. P. 25–34.
- Bolshakov V.N., Galkin A.P., Kaidanov L.Z. *et al.* Closely related *Drosophila melanogaster* strains with altered fitness also depict changes in their *hobo* element properties // *Genet. Sel. Evol.* 1994. V. 26. P. 205–216.
- Caceres M., Puig M., Ruiz A. Molecular characterization of two natural hotspots in the *Drosophila buzzatii* genome induced by transposon insertions // *Genome Res.* 2001. V. 11. N 8. P. 1353–1364.
- Capy P., Bazin C., Hiquet D., Langin T. Dynamics and Evolution of Transposable Elements. USA. N.Y.: Landes Bioscience, 1998. 197 p.
- Cost G.J., Feng Q., Jacquier A., Boeke J.D. Human L1 element target-primed reverse transcription *in vitro* // *The EMBO J.* 2002. V. 21. N 21. P. 5899–5910.
- Crow J., Kimura M. An Introduction to Population Genetic Theory. N.Y.: Harper and Row, 1970. 591 p.
- Doolittle W.F., Sapienza C. Selfish genes the prototype paradigm and genome evolution // *Nature.* 1980. V. 23. P. 252–287.
- Engels W.R. *P*-elements in *Drosophila* // *Mobile DNA* / Eds D.E. Berg, M.M. Howe. Washington D.S.: Amer. Soc. Microbiol. 1989. P. 437–484.
- Evgen'ev M.B., Arkhipova I.R. Penelope-like elements – a new class of retroelements: distribution, function and possible evolutionary significance // *Cytogenet. Genome Res.* 2005. V. 110. N 1/4. P. 510–521.
- Federoff N.V., Barbara McClintok (June 16, 1902–September 2, 1992) // *Genetics.* 1994. V. 136. P. 1–10.
- Finnegan D.J. Eucaryotic transposable elements and genome evolution // *Trends in Genet.* 1989. V. 5. P. 103–107.
- Finnegan D.J. Transposable elements // *The Genome of Drosophila melanogaster* / Eds D.L. Lindley, G. Zimm. San-Diego: Acad. Press, 1992. P. 1096–1107.
- Finnegan D.J., Rubin G.M., Young M.W., Hogness D.S. Repeated gene families in *Drosophila melanogaster* // *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol.* 1978. V. 42. P. 1053–1063.
- Fontdevila A. Genetic instability and rapid speciation: are they coupled? // *Genetica.* 1992. V. 86. P. 247–258.
- Gerasimova T.I., Mizrokh L.J., Georgiev G.P. Transposition burns in genetically unstable *Drosophila melanogaster* // *Nature.* 1984. V. 309. P. 714–716.
- Gvozdev V.A., Belyaeva E.S., Ilyin Y.V. *et al.* Selection and transposition of mobile dispersed genes in *Drosophila melanogaster* // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1981. V. 65. P. 673–685.
- Ilyin Y.V., Tchurikov N.A., Ananiev E.V. *et al.* Studies on the DNA fragments of mammals and *Drosophila* containing structural genes and adjacent sequences // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1978. V. 42. P. 959–969.
- Junakovic N., Di Franco C., Barsanti P. *et al.* Transpositions of *cop*-like elements can be induced by heat shock // *J. Mol. Evol.* 1986. V. 24. P. 89–93.
- Kaminker J.S., Bergman C.M., Kronmiller B. *et al.* The transposable elements of the *Drosophila melanogaster* euchromatin: a genomics perspective // *Genome Biol.* 2002. V. 3. N 12. RESEARCH0084.
- Kapitonov V.V., Jurka J. Molecular paleontology of transposable elements in the *Drosophila melanogaster* genome // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. N 11. P. 6569–6574.
- Kulguskin V.V., Ilyin V., Georgiev G.P. Mobile dispersed genetic element *mdg1* of *Drosophila melanogaster*: nucleotide sequence of long terminal repeats // *Nucl. Acids Res.* 1991. V. 9. N 14. P. 3451–3463.
- Macas J., Neumann P., Pozarkova D. *Zaba*: a novel miniature transposable element present in genomes of legume plants // *Mol. Genet. Genomics.* 2003. V. 269. N 5. P. 624–631.
- Mackay T.F.C. Transposable element-induced response to artificial selection in *Drosophila melanogaster* // *Genetics.* 1985. V. 111. N 2. P. 351–374.
- Mackay T.F.C. Transposable element-induced quantitative genetic variation in *Drosophila* // *Proc. of the 2nd Intern. Conf. on Quant. Genet. Sunderland*: Sinauer. Mas, 1988. P. 219–235.
- Mackay T.F.C. Transposable elements and fitness in *Drosophila melanogaster* // *Genome.* 1989. V. 31. P. 284–295.
- Mackay T.F.C. The nature of quantitative genetic variation for *Drosophila* longevity // *Mech. Ageing Dev.* 2002. V. 123. P. 95–104.
- Mackay T.F.C., Fry J.D., Lyman R.F., Nuzhdin S.V. Polygenic mutation in *Drosophila melanogaster*: estimates from response to selection of inbred strains // *Genetics.* 1994. V. 136. N 3. P. 937–951.
- Mackay T.F.C., Lyman R.F., Jackson M.S. Effects of *P*-element insertion on quantitative traits in *Drosophila melanogaster* // *Genetics.* 1992. V. 130. P. 315–332.
- Maniatis T., Goodbourn S., Fischer J.A. Regulation of inducible and tissue-specific gene expression // *Science.* 1987. V. 236. N 4806. P. 1237–1245.
- Mather K. Variation and selection polygenic characters // *J. Genet.* 1941. V. 41. P. 159–193.
- McClintock B. The origin and behavior of mutable loci in maize // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1950. V. 36. P. 344–355.
- McClintock B. Chromosome organization and genetic expression // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1951. V. 16. P. 13–47.

- McClintock B. Controlling elements and gene // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1956. V. 21. P. 196–216.
- McClintock B. Mechanisms that rapidly reorganize the genome // Stadler Symp. 1978. V. 10. P. 25–48.
- McClintock B. Modified gene expressions induced by transposable elements // Miami Winter Symp. / Eds W.A. Scott, R. Werner, D.R. Joseph, J. Schultz. N.Y.: Acad. Press, 1980. V. 17. P. 11–19.
- McClintock B. The significance of responses of the genome to challenge // Science. 1984. V. 226. N 4676. P. 792–801.
- McDonald J.F., Strand D.J., Lambert M.E. *et al.* The responsive genome: Evidence and evolutionary implication // Development as an Evolutionary Process / Eds R.A. Raff, E.C. Raff. N.Y.: Alan R. Liss Inc, 1987. P. 239–263.
- Mobile DNA / Eds D.E. Berg, M.M. Howe. Washington D.S.: Amer. Soc. Microbiol, 1989.
- Nuzhdin S.V., Mackay T.F.C. The genomic rate of transposable element movement in *Drosophila melanogaster* // Mol. Biol. Evol. 1995. V. 21. P. 180–181.
- Nuzhdin S.V., Pasyukova E.G., Morozova E.A., Flavell A.J. Quantitative genetic analysis of copia retrotransposon activity in inbred *Drosophila melanogaster* lines // Genetics. 1998. V. 150. N 2. P. 755–766.
- Orgel L.E., Crick F.H.C. Selfish DNA: the ultimate parasite // Nature. 1980. V. 284. N 5757. P. 604–607.
- Pasyukova E.G., Belyaeva E.S., Ilyinskaya L.E. *et al.* Outcrossdependent transpositions of copia-like mobile genetic element in chromosomes of an inbred *Drosophila melanogaster* stocks // Mol. Genet. 1988. V. 212. P. 281–286.
- Pasyukova E.G., Belyaeva E.S., Kogan G.L. *et al.* Concerted transpositions of mobile genetic elements coupled with fitness changes in *Drosophila melanogaster* // Mol. Biol. Evol. 1986. V. 3. P. 299–312.
- Ratner V.A., Vasilyeva L.A. Mobile genetic elements and quantitative character in *Drosophila*: quick inheritable changes after temperature treatment // Evolutionary Biology of Transient Unstable Populations / Ed. A. Fontdevila. Berlin e.a.: Springer-Verlag, 1989. P. 165–189.
- Ratner V.A., Zabanov S.A., Kolesnikova O.V. *et al.* Induction of mobile genetic element *Dm 412* transposition in *Drosophila* genome by heat shock treatment // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. N 12. P. 5650–5654.
- Rubin G.M., Finnegan D.J., Hogness D.S. The chromosomal arrangement of coding sequences in a family of repeated genes // Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol. 1976. V. 19. P. 221–226.
- Shrimpton A.E., Mackay T.F.C., Leigh Brown A.J. A molecular genetic analysis of the response to selection for bristle number in *Drosophila* // Abstr. 2nd Intern. Conf. Quant. Genet. Raleigh, 1987. P. 102.
- Shrimpton A.E., Mackay T.F.C., Leigh Brown A.J. Transposable element induced response to artificial selection in *Drosophila melanogaster* molecular analysis of selection lines // Genetics. 1990. V. 125. N 4. P. 803–811.
- Strand D.J., McDonald J.F. *copia* is transcriptionally responsive to environmental stress // Nucl. Facids Res. 1985. V. 13. P. 4401–4410.
- Strand D., McDonald J.F. Insertion of a *copia* element 5' *D. melanogaster* (*adh*) – alcohol dehydrogenase gene is associated with altered developmental and tissue specific patterns of expression // Genetics. 1989. V. 121. N 4. P. 787–794.
- Strobel E., Dunsmuir P., Rubin G.M. Polymorphisms in the chromosomal locations of elements of the 412, *copia* and 297 dispersed repeated gene families in *Drosophila* // Cell. 1979. V. 17. P. 429–439.
- Vivas M.V., Garcia-Planells J., Ruiz C. *et al.* GEM, a cluster of repetitive sequences in the *Drosophila subobscura* genome // Gene. 1999. V. 229. N 1/2. P. 47–57.
- Will B.M., Bayev A.A., Finnegan D.J. Nucleotide sequence of terminal repeats of 412 transposable elements of *Drosophila melanogaster*. A similarity to proviral long terminal repeats and its implications for the mechanism of transposition // J. Mol. Biol. 1981. V. 153. N 4. P. 897–915.
- Yuki S., Inouye S., Ishimaru S., Saigo K. Nucleotide sequence characterization of a *Drosophila* retrotransposon 412 // Eur. J. Biochem. 1986. V. 158. N 2. P. 403–410.
- Young M.W. Middle repetitive DNA: a fluid component of the *Drosophila* genome // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. P. 6274–6278.
- Zupunski V., Gubensek F., Kordis D. Evolutionary dynamics and evolutionary history in the RTE clade of non-LTR retrotransposons // Mol. Biol. Evol. 2001. V. 18. N 10. P. 1849–1863.

## ROLE OF TRANSPOSABLE ELEMENTS IN THE *DROSOPHILA MELANOGASTER* GENOME

L.A. Vasil'eva<sup>1,2</sup>, O.V. Antonenko<sup>1</sup>, I.K. Zakharov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia; e-mail: ratner@bionet.nsc.ru;

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

### Summary

The discovery of transposable elements (TEs) generated the problem of their role in host genomes. The experimental data accumulated for the last three decades have brought scientists to some conclusions as to TE behavior and role in genomes. Presently it is known that the spontaneous rate of TE insertions/transpositions in *Drosophila* is  $10^{-4}$ – $10^{-5}$  events per site per genome per generation, which exceeds the rate of spontaneous recessive mutations by one or two orders of magnitude. It is believed that most of oligogenic (major-genic) mutations result from TE insertion. Moreover, TEs can modulate the function and activity of major and minor genes, because they contain control system motifs and enhancers, which consist of several modules and thereby can bind to various regulatory proteins initiating transcription. Crossover between long terminal repeats can give rise to various types of chromosomal rearrangements: deletions, duplications, and inversions. Transposable elements can fill chromosome telomeres and take part in horizontal gene transfer. Various stress factors acting on genomes are responded by outbreaks of transpositions.

In this work, rates of transposition induction in response to various external stress factors are estimated: cold and heat shock, ethanol vapor, and  $\gamma$  irradiation. It has been shown that external stress factors increase the rate of TE transpositions by one or two orders of magnitude in comparison to the spontaneous rate. They reach  $10^{-2}$ – $10^{-3}$  events per site per genome per generation. Also, the pattern of TEs in a genome is altered significantly by genetic factors: outbreeding, inbreeding, and selection.

Thus, we conclude that the system of transposable elements in genomes is as substantial and universal as the mechanisms for SOS repair and hormonal control. It is reasonable to suggest that TEs play the role of stress signal receptors, which trigger transpositional variability outbreaks during critical phases of population evolution. This may cause a rapid adjustment of the specific homeostatic norm and, probably, speciation. It is conceivable that the presence of TEs, in particular, in eukaryotic genomes, assists population survival under dramatically altered environmental conditions. Hence, TEs are directly involved in the expression of genes encoding traits in the course of selection and evolution.

**Key words:** DNA, transposable elements, isogenization, inbreeding, outbreeding, selection, stress factors, induction of TE transposition, *Drosophila melanogaster*.