МОБИЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ: НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОВ И ГЕНОМОВ

Н.Н. Юрченко[1], Л.В. Коваленко[1], И.К. Захаров[1, 2]

[1] Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия,
e-mail: yurchen@bionet.nsc.ru; zakharov@bionet.nsc.ru;
[2] Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Рассматриваются мобильные генетические элементы (МГЭ) в качестве контролирующих и дестабилизирующих факторов генома генеративных и соматических клеток. Анализируется возможность индукции транспозиций МГЭ различными стрессовыми факторами: как внутригеномными процессами – гибридным дисгенезом, инбридингом, аутбридингом, так и факторами внешней среды – повышенной температурой, радиоактивным излучением.

Ключевые слова: нестабильность генома, мобильные генетические элементы, транспозиции, *Drosophila melanogaster*.

Введение

Мобильные генетические элементы (МГЭ) были открыты Б. Мак-Клинток в конце 1940-х гг. (McClintock, 1956; Fedoroff, 1989). Сегодня известно, что они распространены повсеместно и составляют существенную часть геномной ДНК многих изученных организмов (Mobile DNA, 1989, 2002). Так, геном кукурузы наполовину состоит из транспозонов, а в геноме человека при общем уровне содержания МГЭ 30 % насчитывается свыше 4 млн отдельных копий (Kidwell, Lisch, 1997). Поиск, открытие и многостороннее исследование структуры и функции МГЭ у дрозофилы и других организмов позволили понять их роль и значение в геноме и эволюции (Green, 1977; Finnegan *et al*., 1978; Ilyin *et al*., 1978; Georgiev, 1984; Хесин, 1984; Mobile DNA, 1989, 2002; Charlesworth, 1992; Kidwell, Lish, 2002; Alonso-Gonzales, 2003; Kazazian, 2004; Евгеньев, 2007).

Транспозиционная активность МГЭ является основной причиной возникновения спонтанных мутаций (Spradling *et al*., 1999). МГЭ имеют определенную структурную организацию, благодаря которой могут перемещаться в геноме как в пределах одной хромосомы, так и между хромосомами. МГЭ имеют способность увеличивать число копий в геноме хозяина, вызывать мутации, встраиваясь в гены или окрестности генов, служить причиной хромосомных перестроек, влиять на фертильность особей и даже приводить организм к гибели (Хесин, 1984; Mobile DNA, 1989, 2002). Достаточно неожиданной оказалась способность мобильных элементов изменять – как понижать, так и повышать – уровень активности близлежащих генов (Kidwell, Lisch, 1997). Изучение первичной последовательности МГЭ выявило, что в их структуре есть большое количество регуляторных сайтов и сигнальных последовательностей, а это означает, что МГЭ могут очень интенсивно воздействовать на работу гена, не разрушая сам ген (Гвоздев, 1998).

Возникающие мутации могут не сказываться на жизнеспособности организма, если они возникли в гене, который отвечает, например, за формирование фенотипического признака. В редких случаях мутационные изменения могут иметь адаптивное значение и особи с такими мутациями получают преимущество перед другими сородичами для выживания и оставления

потомства. Однако чаще всего мутации вредны для организма и приводят к стерильности или гибели особи.

Вопрос о том, какова роль МГЭ, являются ли они паразитами или выполняют ряд важнейших функций в геноме, до сих пор не решен. Мобильные элементы долгое время рассматривались как представители так называемой эгоистичной ДНК, перед которой стоит единственная цель – размножиться в геноме и паразитировать на нем. Эта точка зрения предполагает, что геном «вынужден» бороться с эгоистичной ДНК и ограничивать ее размножение.

В то же время не лишены основания представления о том, что естественному отбору подвергаются не только хозяйские гены, но и эгоистичная ДНК. Нельзя исключить, что в результате естественного отбора представители паразитической ДНК будут использованы для нужд генома, если появятся полезные функции этих эгоистичных фрагментов ДНК. Такое предположение начинает получать подтверждения. Показано, что МГЭ могут выполнять ряд полезных функций в геноме хозяйской клетки. МГЭ незаменимы при выполнении таких функций, как V(D)J-рекомбинация в клетках иммунной системы млекопитающих, в поддержании теломер у дрозофилы и в процессе репарации двунитевых разрывов ДНК у дрожжей (Kidwell, Lisch, 1997). Ряд исследований показал, что МГЭ участвуют в реакции на стрессовые воздействия (Strand, McDonald, 1985; Junakovic *et al*., 1986; Ратнер и др., 1992; Аникеева и др., 1994; Забанов и др., 1995; Ратнер, Васильева, 1996; Васильева и др., 1997, 2003, 2007; Шоханов и др., 1997; Handler, Gomez, 1997; Ратнер и др., 2001; Бубенщикова и др., 2002; Журавель, Борейко, 2002;Чересиз и др., 2008). Исходя из этого можно полагать, что МГЭ играют важную роль в геноме как контролирующие элементы.

Контролирующие мобильные элементы

Несмотря на то что многие геномы содержат большое число активных элементов, они остаются довольно стабильными, может быть, из-за того что в организмах с высокоактивными МГЭ, такими, как мышь и человек, ~ 10 % генома содержат белок-кодирующие и регуляторные последовательности (Initial sequencing and analysis …, 2001; Initial sequencing and comparative analysis … , 2002). Также только малая часть генома кукурузы приходится на кодирующие гены и регуляторные последовательности (San-Miguel *et al*., 1996). Хотя мобильные элементы постоянно внедряются в новые геномные сайты и мутации, вызванные их инсерциями, выявляются с частотами, сравнимыми с образованием точковых мутаций в большинстве организмов, за исключением дрозофилы, кукурузы и пшеницы. За исключением дрозофилы, активность мобильных элементов низка в малых геномах, в которых кодирующие гены составляют заметную его часть. В больших же по размеру геномах с более активными элементами только малая доля генома будет менее чувствительна к «повреждающим» инсерциям. Здесь следует подчеркнуть, что в обоих случаях клетка хозяина контролирует мобильность генетических элементов. Известно два таких механизма контроля: косупрессия, обычно опосредуемая малыми интерферирующими РНК (siRNA), и метилирование. При косупрессии подавляется экпрессия вновь встроенных трансгенов и их эндогенных гомологов.

Была показана транскрипционная и посттранскрипционная косупрессия *Ty1*-ретротранспозонов у *Saccharomyces cervisiae*, хотя механизмы этой косупрессии остаются неизвестными (Jiang, 2002; Garfinkel *et al*., 2003). Наблюдалась косупрессия I-фактора Drosophila не-LTR-ретротранспозоном, вероятно, по siRNA-механизму (Jensen *et al.,* 1999). Наиболее хорошо изучена регуляция активности *Tc1*-транспозона у *Caenorhabditis elegans* под действием siRNA (Sijen, Plasterk, 2003). *Tc-1*-транспозиция происходит только в соматических клетках и полностью супрессирована в половых клетках. У мутантов по супрессии отсутствует Tc1-siRNA, при этом снимаются ограничения на транспозицию в половом пути.

Метилирование мобильных элементов – другой механизм контроля, используемый природой (Bestor, 2003). У беспозвоночных животных повторенная ДНК, включающая многочисленные копии *LTR*-ретратранспозонов, в основном не метилирована, тогда как транскрипционно-активные гены метилированы (Simmen *et al*., 1999). У мыши, например, А-частицы (IAPs), являясь LTR-ретротранспозонами, при своей

инсерции в гены часто оказываются первопричиной болезни (Ostertag, Kazazian, 2001). Существует прямая корреляция между деметилированием IAPs мыши и увеличением уровня их экспрессии (Walsh *et al.*, 1998). Известно, что транспозоны млекопитающих гипометилированы в зародышевых клетках и на самых ранних стадиях развития, тогда они способны к транспозиции; и гиперметилированы в соматических клетках, где не происходит их экспрессии и мобилизации. В целом же роль метилирования в контроле транспозиции остается неясной.

Мобильные генетические элементы и дестабилизация генома

Некоторые МГЭ обладают способностью вызывать гибридный дисгенез. Это явление впервые было обнаружено в 1960-х гг. при скрещивании мух из природных популяций и лабораторных линий *Drosophila*. Гибридный дисгенез проявляется у потомства в виде повышенной частоты генных мутаций, хромосомных абберраций и нерасхождения хромосом, явления рекомбинации у самцов, а также стерильности гибридов (Kidwell *et al*., 1977; Kidwell, 1985). У *D. melanogaster* хорошо известны несколько систем, обусловливающих гибридный дисгенез: I-R, P-M, H-E (Bingham, 1982; Blackman *et al*., 1987; Yannopoulos *et al*., 1987; Bucheton, 1990). В системах P-M и I-R большое значение имеет направление скрещивания: только скрещивания типа: самцы I (inducer) с самками R (reactive) или самцы P (paternal) с самками M (maternal) вызывают дисгенез, а реципрокные скрещивания – нет. При H-E-гибридном дисгенезе возникает тот же комплекс специфических нарушений, что и в P-M-системе. Однако H-E дисгенез может проявляться не только в потомстве классического дисгенного скрещивания E-самки × H-самцы, но также в скрещиваниях между H-самцами и H-самками или H-самками и E-самцами (Blackman *et al*., 1987; Lim, 1988; Bazin, Higuet, 1996; Гришаева, Иващенко, 1997; O′Hare *et al*., 1998; Коваленко и др., 2006а).

Дисгенные скрещивания сразу же активируют транспозиции МГЭ, и уже через несколько поколений транспозиционная активность возвращается к нормальному низкому уровню. Однако в некоторых работах показано, что дисгеннные скрещивания могут вызывать процессы длительной дестабилизации генома. Данная нестабильность может сохраняться на протяжении многих поколений, и ее сопровождают хромосомные перестройки, аномальная рекомбинация, длительная транспозиционная активность МГЭ, соматические транспозиции.

Такая система нестабильности описана для МГЭ *Stalker*. После проведенных скрещиваний между относительно стабильной линией $y^2sc^1w^{aG}$ и ее производными с балансерной линией *FM4* в F_3–F_5 была получена неожиданно высокая частота инсерционного мутагенеза 2×10^{-3}, которая сохранялась в течение десятков поколений после инициирующих скрещиваний, причем мутации происходили в клетках разных типов и на разных стадиях развития (Georgiev *et al*., 1990).

Подобные результаты были получены и для МГЭ *hobo* – он проявлял высокую транспозиционную активность в $y^{2\text{-}717}$-производных после серии последовательных скрещиваний с балансерной линией C(I)DX,ywf/Y. Частота транспозиций *hobo* составила 1×10^{-2} и сохранялась в течение многих десятков поколений. Это сопровождалось увеличением числа копий *hobo*-элемента, возникновением инверсий, эктопическими рекомбинациями. Более того, в $y^{2\text{-}717}$-производных была снижена продолжительность жизни мух. Авторы связывают это с возрастанием числа сайтов *hobo* в X-хромосомах этих линий (Коваленко и др., 2006а). Предполагается, что различия в местах расположения и числе мобильных элементов могут коррелировать с жизнеспособностью (Гвоздев, Кайданов, 1986). Также считается, что при скоплении большого числа МГЭ одного семейства могут активизироваться процессы эктопической рекомбинации между этими МГЭ, расположенными в негомологичных участках хромосом, что может приводить к снижению жизнеспособности организмов с большим числом элементов одного семейства (Montgomery *et al*., 1987; Charlesworth *et al*., 1992).

Еще в одной работе была описана картина нестабильности, где в системе скрещиваний, активизировавших транспозиции *hobo* и *Stalker*, наблюдали большое количество мутаций по разным локусам. Анализ полученных мутантов показал, что многие из этих мутаций вызва-

ны перемещениями различных МГЭ (*hobo*, *Stalker*, *МДГ1*, *МДГ 2*, *МДГ3*, *МДГ4*, *copia*). Также в описываемой системе нестабильности показаны случаи аномальной рекомбинации, различные хромосомные перестройки, соматические транспозиции. Авторы считают, что существует общий механизм дестабилизации генома дрозофилы, вовлекающий процессы рекомбинаций и транспозиций МГЭ, и именно *hobo*-элементу может принадлежать решающая роль в запуске процесса дестабилизации (Буфф и др., 1992, 1993).

Транспозиции МГЭ в соматических клетках

Многочисленные исследования на дрозофиле показали, что мобильные элементы чаще перемещаются в половых клетках (Thompson *et al*., 1977; Engels, 1979; Bingham *et al*., 1982; McElwain, 1986). Большая часть этих работ была проведена с использованием генетических методов и моделей на линиях *Drosophila melanogaster* при P-M-гибридном дисгенезе. Молекулярными методами было подтверждено, что перемещения *P*-элемента в клетках соматических тканей заблокированы за счет особенностей сплайсинга: м-РНК *P*-элемента в клетках соматических тканей вовлекается в тканеспецифичный сплайсинг, в результате которого последний интрон (2–3) не удаляется из транскрипта и вместо активной транспозазы образуется неактивный пептид (Laski *et al*., 1986). Для *hobo*-элемента также предполагается тканеспецифичная регуляция продукции транспозазы, но на уровне транскрипции (Calvi, Gelbart, 1994).

Однако в ряде работ были описаны случаи перемещения ретротранспозонов в соматических клетках у высших организмов (Georgiev *et al.*, 1990; Kim, Belyaeva, 1991; Driver, McKechnie, 1992) и приведены единичные данные, косвенно свидетельствующие о соматической активности транспозонов (Lim, 1981; Yannopoulos *et al*., 1983; Geyz, van Schaik, 1991; Kovalenko *et al*., 2002; Belancio *et al*., 2010). Также был отмечен повреждающий эффект соматических перемещений *P*-элемента (Engels *et al*., 1987; Woodruff, 1992).

Прямые доказательства транспозиций в клетках соматических тканей были получены для *hobo* при изучении нестабильной мутаторной линии (МЛ) (Ким, Беляева, 1991). При *in situ* гибридизации в Х-хромосомах слюнных желез самцов *Drosophila melanogaster*, полученных от скрещивания самца мутаторной линии с самками со сцепленными Х-хромосомами, среди потомков одного самца авторами были обнаружены различия в характере распределения *hobo*-элементов как в слюнных железах самцов-братьев, так и клетках одной железы. Обнаруженное явление соматических транспозиций *hobo*, по мнению авторов, может быть специфичным для исследованной линии и вызвано нарушениями каких-либо регуляторных механизмов, запрещающих транспозиции МГЭ. В другой работе методом флуоресцентной *in situ* гибридизации показано перемещение *hobo*-элемента на политенных хромосомах клеток слюнных желез личинок линии $y^{2\text{-}846}$ *D. melanogaster* (Коваленко и др., 2006б). Частота *hobo*-транспозиций составила $3{,}5 \times 10^{-2}$ на сайт на Х-хромосому. При этом данная линия содержала полноразмерную копию *hobo*-элемента, но никогда не подвергалась дисгенным скрещиваниям. Для индукции перемещений *hobo*-элемента в данном случае достаточно наличия в геноме его полноразмерной копии.

Индукция транспозиций МГЭ стрессовыми факторами

Показано, что индуцировать массовые перемещения МГЭ могут различные факторы. Наиболее мощное влияние на индукцию транспозиций оказывают внутригеномные процессы: гибридный дисгенез, изогенизация, инбридинг, аутбридинг (Biemont *et al*., 1987, 1990; Pasyukova *et al*., 1988; Kaidanov *et al*., 1991; Di Franco *et al*., 1992; Guerreiro, Biemont, 1995; Ратнер, Васильева, 1996; Коваленко и др., 1996а). Есть данные, свидетельствующие о влиянии различных химических соединений, например этанола (Васильева и др., 2003) и физических факторов: низких и высоких температур (Strand, McDonald, 1985; Junakovic *et al*., 1986; Бубенщикова и др., 2002), гамма-радиации (Забанов и др., 1995; Шоханов и др., 1997; Handler, Gomez, 1997; Ратнер и др., 2001; Журавель, Борейко, 2002).

Влияние инбридинга, аутбридинга и особенно изогенизации линий на частоту транспози-

ций показано в ряде работ. Бьемонт с соавторами обнаружили «взрывы» транспозиций *copia*- и *P*-элемента в некоторых высоко инбредных линиях дрозофил (Biemont *et al*., 1987, 1990). Ди Франко с соавторами обнаружили избыточную гетерозиготность *copia*, *gypsy*, *jockey* и *I* в инбредных линиях, что объяснили индукцией транспозиций (Di Franco *et al*., 1992). Очень мощную индукцию транспозиций и эксцизий *Dm412* обнаружили при изогенизации по трем большим хромосомам дрозофилы. Скорость транспозиций *Dm412* составила 0,35, а эксцизий – 0,13 на сайт на гаплоидный геном на изогенизацию (Ратнер, Васильева, 1996). Также разными авторами было обнаружено индуцирующее влияние аутбридинга (Pasyukova *et al*., 1988; Kaidanov *et al*., 1991; Guerreiro, Biemont, 1995).

Очень мощная индукция транспозиций МГЭ может происходить в системах гибридного дисгенеза (Mackay, 1987; Васильева и др., 1997; Коваленко и др., 2006а). Скорость транспозиций при гибридном дисгенезе может достигать величин порядка 10^{-1} (Васильева и др., 1997).

Возможность воздействия температуры на транспозиции МГЭ исследовали в работе Strand и McDonald (1985). Авторами показана индукция транскрипции ретротранспозона *copia* тепловым шоком у дрозофилы. Н. Юнакович с соавторами продемонстрировали индукцию транспозиций и эксцизий ретротранспозонов *Dm412*, *297*, *B104*, *mdg1* и *copia* тепловым шоком (Junakovic *et al*., 1986). Е. Бубенщикова с соавторами исследовали влияние температурных воздействий в изогенной линии на индукцию транспозиций МГЭ *412*. Авторы продемонстрировали, что транспозиции индуцируют как тепловой, так и холодовой шок, причем влияние холодового шока гораздо более выражено. После теплового шока на стадии мейоза скорость транспозиций составляет 0,1 а после холодового – 0,5 событий на исходную копию МГЭ на спермий за сутки скрещиваний (Бубенщикова и др., 2002). В других работах этих авторов также показана индукция транспозиций различными вариантами теплового шока (Ратнер и др., 1992; Аникеева и др., 1994; Васильева и др., 1997; Vasilyeva *et al*., 1999).

При изучении влияния гамма-излучения на мобильность ретротранспозона *Dm412* демонстрируется индукция транспозиций с частотой, находящейся в зависимости от дозы облучения (линейная зависимость), а именно при дозах γ-облучения 300, 800, 1300 Р скорости индуцированных транспозиций оценены 4×10^{-3}, 1×10^{-2}, 2×10^{-2} событий на сайт на гаплоидный геном за поколение (Забанов и др., 1995). В другой работе этой группы исследовалась скорость γ-индуцированных транспозиций МГЭ *412* в изогенной линии в поколениях F_1, F_{12}, F_{140}, F_{170} после облучения дозой 1300 Р. В период F_1–F_{12} устанавливается максимальная скорость транспозиций – 2×10^{-2} событий на копию на гаплоидный геном за поколение. В поздних поколениях (F_{140}–F_{170}) устанавливается остаточный уровень индукции ~ 10^{-3} порядка величин. Авторы считают, что радиационное облучение запускает процесс нестабильности генома, который сохраняется длительное время. Сам механизм индукции транспозиций после воздействия радиацией они интерпретируют следующим образом: под действием радиации в ДНК происходит разрыв цепей и копии ретротранспозона *412* «залечивают» двухцепочечные разрывы ДНК, т. е. их индукция является ответом на разрывы ДНК (Ратнер и др., 2001). Также есть и другие работы, где показано, что увеличение уровня повреждений ДНК ведет к индукции репаративных процессов, а некоторые ретроэлементы способны сами участвовать в восстановлении разрывов ДНК (Moore, Haber, 1996; Tengs *et al*., 1996).

В работе С.О. Шоханова с соавторами также показано перемещение ретротранспозонов под воздействием радиации. Авторы исследовали частоту возникновения и спектр мутаций у *Drosophila melanogaster* при индуцированном мутагенезе. После воздействия радиацией на линию y^2w^{a4} был получен мутант с лимонными глазами. С помощью FISH на Х-хромосомах радиомутантов исследовали локализацию сайтов *copia* и *mdg1*. *copia* имел те же сайты, что и исходная необлученная линия, *mdg1* исходно имел 3 сайта локализации, у мутанта один из этих сайтов исчез, один появился (Шоханов и др., 1997).

Влияние γ-радиации на транспозоны мало изучено. Описана эксцизия транспозона *Tn10* в клетках *rec*-мутантных бактерий *Escherichia coli* (Журавель, Борейко, 2002). Показано влияние гамма-радиации на эксцизию *P*-элемента в пре-

бластодерме эмбрионов (Handler, Gomez, 1997). Обнаружено возможное воздействие радиации на появление новых вариантов делетированных *hobo*-последовательностей при 4-кратном воздействии излучением дозой 30 Гр на имаго *D. melanogaster* (Захаренко и др., 2006).

Представляет интерес изучение вопроса взаимодействия радиации и гибридного дисгенеза. В работе J. Margulies с соавт. (1987, 1989) показан синергетический эффект между активностью *P*-элемента и γ-облучением. При совместном действии этих двух факторов наблюдались более сильное проявление стерильности гибридов и хромосомных потерь, а также возникновение рецессивных сцепленных с полом и доминантных летальных мутаций, чем каждого фактора по отдельности. Н.И. Иващенко с соавторами следили за влиянием γ-облучения на чувствительность половых клеток дрозофилы на премейотической стадии в системе дисгенного скрещивания (Иващенко и др., 1990). Было показано, что облучение мух дозой 150 Р до момента дисгенного скрещивания приводило к достоверному увеличению в F_2 частоты доминантных леталей на стадии яиц, личинок и куколок и к возрастанию доли неоплодотворенных яиц, а после скрещивания – к значительному снижению отрицательных последствий комбинированного действия этих факторов. Авторы объясняют это тем, что, возможно, повреждения, вызываемые MR-фактором и радиацией, могут взаимодействовать на уровне репарации ДНК, и поэтому после дисгенного скрещивания могли активизироваться ферменты репарации, что при последующем облучении могло обеспечить «залечивание» многих хромосомных нарушений и способствовать увеличению фертильности особей.

В работе Н.И. Иващенко и Т.М. Гришаевой (2002) оценивались частоты возникновения доминантных летальных мутаций и хромосомных перестроек, изменения частоты кроссинговера и уровни смертности на стадиях личинок и куколок под влиянием двух факторов – радиации и дисгенного скрещивания. Облучение дозой 0,15 сГр вызывало достоверное увеличение частот доминантных летальных мутаций и гибели на стадиях личинки и куколки в F_2, если после облучения следовало H-E-дисгенное скрещивание. Облучение вызывает различные повреждения хромосом – более грубые (нерепарабильные) и потенциальные, которые, по-видимому, могут реализовываться в последующих поколениях. Возможно, что транспозиция *hobo* после облучения значительно увеличивает эффективность мутационного процесса, способствуя не только увеличению частот доминантных летальных мутаций, но и ускорению реализации потенциальных изменений. В то же время наблюдалось достоверное уменьшение (в 3 раза) на стадиях личинки и куколки в F_2, если применяли облучение в момент или сразу после скрещивания типа H-E. Только облучение дозой 0,15 сГр одной из контрольных линий оказалось неэффективным. Само по себе дисгенное скрещивание вызывает достоверное увеличение частот доминантных леталей и гибели личинок и куколок.

Можно выделить несколько наиболее значимых последствий активации мобильных генетических элементов в ответ на облучение. К ним прежде всего относится многократное увеличение количества повреждений ДНК. В то время как непосредственное повреждение ДНК немедленно репарируется или фиксируется в качестве стабильной мутации, мобильные элементы формируют циклы инсерций и эксцизий долгое время после активации, что может быть причиной возникновения генетической нестабильности (Шапошников, 2002).

Таким образом, очевидно, что МГЭ участвуют в индукции и поддержании процессов нестабильности генома, причем на разных уровнях как генеративных, так и соматических клеток.

Работа поддержана грантом РФФИ № 09-04-00872-а и программой Президиума РАН «Биоразнообразие» Б 23.29.

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.

Бубенщикова Е.В., Антоненко О.В., Васильева Л.А., Ратнер В.А. Индукция транспозиций МГЭ *412* раздельно тепловым и холодовым шоком в сперматогенезе у самцов дрозофилы // Генетика. 2002. Т. 38. № 1. С. 46–55.

Буфф Е.М., Петрук С.Ф., Герасимова Т.И. Множественная нестабильность в системе взаимодействия мобильных элементов *hobo* и *Сталкер* у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1993. Т. 29. № 11. С. 1784–1792.

Буфф Е.М., Симонова О.Б., Петрук С.Ф., Герасимова Т.И. Участие мобильного элемента *hobo* в транспозиционных событиях в системе продленной нестабильности у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1992. Т. 28. № 12. С. 73–79.

Васильева Л.А., Выхристюк О.В., Антоненко О.В., Захаров И.К. Индукция транспозиций мобильных генетических элементов (МГЭ) в геноме различными стрессовыми факторами // Информ. вестник ВОГиС. 2007. Т. 11. № 3/4. С. 662–671.

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. Стрессовая индукция транспозиций ретротранспозонов дрозофилы: реальность явления, характерные особенности и возможная роль в быстрой эволюции // Генетика. 1997. Т. 33. № 8. С. 1083–1093.

Гвоздев В.А. Подвижная ДНК эукариот. Часть 2. Роль в регуляции активности генов и эволюции генома // Сорос. образоват. журнал. 1998. № 8. С. 15–21.

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.

Гришаева Т.М., Иващенко Н.И. Проблемы структурно-функционального взаимодействия в системах гибридного дисгенеза // Усп. соврем. биологии. 1997. Т. 117. Вып. 1. С. 52–67.

Евгеньев М.Б. Мобильные элементы и эволюция генома // Молекуляр. биология. 2007. Т. 41. № 2. С. 234–245.

Журавель Д.В., Борейко А.В. Закономерности эксцизии транспозона *Th 10* в клетках rec-мутантов *E. coli* при γ-облучении // Радиац. биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 6. С. 636–638.

Забанов С.А., Васильева Л.А., Ратнер В.А. Индукция транспозиций МГЭ *412* при помощи γ-облучения в изогенной линии *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1995. Т. 31. № 6. С. 798–803.

Захаренко Л.П., Коваленко Л.В., Перепелкина М.П., Захаров И.К. Влияние γ-радиации на индукцию транспозиций *hobo*-элемента у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2006. Т. 42. № 6. С. 763–767.

Иващенко Н.И., Гришаева Т.М. Особенности индуцированного мутагенеза в системах гибридного дисгенеза у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2002. Т. 38. № 10. С. 1351–1356.

Иващенко Н.И., Гришаева Т.М., Богданов Ю.Ф. Влияние γ-облучения на гониальные клетки *Drosophila melanogaster* в разных условиях гибридного дисгенеза // Генетика. 1990. Т. 26. № 11. С. 1969–1979.

Ким А.И., Беляева Е.С. Прямая демонстрация транспозиций мобильного элемента *МДГ4* в половых и соматических клетках нестабильной мутаторной линии *Drosophila melanogaster* // Докл. АН СССР. 1991. Т. 314. № 4. С. 965–968.

Коваленко Л.В., Захаренко Л.П., Волошина М.А. и др. Поведение транспозонов *hobo* и *P* в нестабильной линии $yellow^{2\text{-}717}$ *Drosophila melanogaster* и ее производных после скрещиваний с лабораторной линией // Генетика. 2006а. Т. 42. № 6. С. 748–756.

Коваленко Л.В., Захаренко Л.П., Захаров И.К. Транспозиции *hobo*-элемента в соматических клетках *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2006б. Т. 42. № 2. С. 177–184.

Ратнер В.А., Бубенщикова Е.В., Васильева Л.А. Пролонгация индукции транспозиций МГЭ *412* после γ-облучения в изогенной линии *Drosophila melanogaster* // Генетика. 2001. Т. 37. № 4. С. 485–493.

Ратнер В.А., Васильева Л.А. Индукция транспозиций и эксцизий мобильных генетических элементов у дрозофилы в процессе изогенизации // Генетика. 1996. Т. 32. № 7. С. 933–944.

Ратнер В.А., Забанов С.А., Колесникова О.В., Васильева Л.А. Анализ множественных транспозиций МГЭ *Dm412*, индуцированных тяжелым тепловым шоком, у дрозофилы // Генетика. 1992. Т. 28. № 3. С. 68–86.

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.

Шапошников М. Роль мобильных элементов генома в формировании клеточного ответа на облучение // 2002. (http://ib.komisc.ru/add/old/t/ru/ir/vt/02-55/04.html).

Шоханов С.О., Щербата Г.Р., Черник Я.И. Геномная изменчивость лабораторных линий и природных популяций *Drosophila melanogaster* при действии рентгеновского излучения // Генетика. 1997. Т. 33. № 1. С. 25–30.

Alonso-Gonzales L., Dominguez A., Alboronos J. Structural heterogeneity and genomic distribution

of *Drosophila melanogaster* LTR retrotransposons // Mol. Biol. Evol. 2003. V. 20. P. 401–409.

Bazin C., Higuet D. Lack of correlation between dysgenic traits in *hobo* system of hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster* // Genet. Res. 1996. V. 67. P. 219–226.

Belancio V.P., Roy-Engel A.M., Pochampally R.R., Deininger P. Somatic expression of *LINE-1* elements in human tissues // Nucl. Acids Res. 2010. V. 38. N 12. P. 3909–3922.

Bestor T.H. Cytosine methylation mediates sexual conflict // Trends Genet. 2003. V. 19. P. 185–190.

Biemont C., Aouar A., Arnault C. Genome reshuffling of the *copia* element in an inbred line of *Drosophila melanogaster* // Nature. 1987. V. 329. N 6141. P. 742–744.

Biemont C., Arnault C., Heizmann A. Massive changes in genomic locations of *P* elements in an inbred line of *Drosophila melanogaster* // Naturwissenschaften. 1990. V. 77. N 10. P. 485–488.

Bingham P.M., Kidwell M.G., Rubin G.M. The molecular basis of P-M hybrid dysgenesis: the role of the *P*-element, a P-strain-specific transposon family // Cell. 1982. V. 29. P. 995–1004.

Blackman R.K., Grimaila R., Koehler M.M., Gelbart W.M. Mobilization of *hobo* elements residing within the decapentaplegic gene complex: suggestion of a new hybrid dysgenesis system in *Drosophila melanogaster* // Cell. 1987. V. 49. N 4. P. 497–505.

Bucheton A. *I* transposable element and I–R hybrid dysgenesis in *Drosophila* // Trends Genet. 1990. V. 6. N 1. P. 16–21.

Calvi B.R., Gelbart W.M. The basis for germline specificity of the *hobo* transposable element in *Drosophila melanogaster* // EMBO J. 1994. V. 13. P. 1636–1644.

Charlesworth B., Lapid A., Canada D. The distribution of transposable elements within and between chromosomes in a population of *Drosophila melanogaster*. II. Inferences on the nature of selection against elements // Genet. Res. 1992. V. 60. P. 115–130.

Di Franco C., Galuppi D., Junakovic N. Genomic distribution of transposable elements among individuals of an inbred *Drosophila* line // Genetica. 1992. V. 86. N 1/3. P. 1–11.

Driver C.J., McKechnie S.W. Transposable elements as a factor in the aging of *Drosophila melanogaster* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. V. 673. P. 83–91.

Engels W.R. Extra-chromosomal control of mutability in *Drosophila melanogaster* // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. P. 4011–4015.

Engels W.R., Benz W.K., Preston C.R. *et al*. Somatic effects of *P* element activity in *Drosophila melanogaster*: pupal lethality // Genetics. 1987. V. 117. P. 745–757.

Fedoroff N. Maize transposable elements // Mobile Elements / Eds D. Berg, M. Howe. American Society of Microbiology. Washington, D.C. 1989. P. 371–411.

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. Pt 2. P. 1053–1063.

Garfinkel D.J., Nyswaner K., Wang J., Cho J.-Y. Post-transcriptional cosuppression of *Ty1* retrotransposition // Genetics. 2003. V. 165. P. 83–99.

Georgiev G.P. Mobile genetic elements in animal cells and their biological significance // Eur. J. Biochem. 1984. V. 145. P. 203–220.

Georgiev P.G., Kiselev S.L., Simonova O.B., Gerasimova T.I. A novel transposition system in *Drosophila melanogaster* depending on the *Stalker* mobile genetic element // EMBO J. 1990. V. 9. P. 2037–2044.

Geyz C., van Schaik N. Somatic mutation in the wings of *Drosophila melanogaster* females dysgenic due to *P*-elements when reared at 29 °C // Mutat. Res. 1991. V. 248. P. 187–194.

Green M.M. A case for DNA insertion mutants in *Drosophila melanogaster* // DNA Insertion Elements, Plasmids, and Episomes / Eds A.I. Bukhari, J.A. Shapiro, S.L. Adhya. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, 1977. P. 437–445.

Guerreiro M.P.A., Biemont C. Changes in the chromosomal insertion pattern of the *copia* element during the process of making chromosomes homozygous in *Drosophila melanogaster* // Mol. Gen. Genet. 1995. V. 246. P. 206–211.

Handler A.M., Gomez S.P. *P* element excision in *Drosophila* is stimulated by gamma-irradiation in transient embryonic assays // Genet. Res. 1997. V. 70. N 1. P. 75–78.

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 Harb. Symp. Quant. Biol. 1978. V. 42. Pt 2. P. 959–969.

Initial sequencing and analysis of the human genome and International Human Genome Sequencing Consortium // Nature. 2001. V. 409. P. 860–921.

Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome and Mouse Genome Sequencing Consortium // Nature. 2002. V. 420. P. 520–562.

Jensen S., Gassama M.-P., Heidmann T. Taming of transposable elements by homology-dependent gene silencing // Nat. Genet. 1999. V. 21. P. 209–212.

Jiang Y.W. Transcriptional cosuppression of yeast *Ty1* retrotransposons // Genes Developm. 2002. V. 16. P. 467–478.

Junakovic N., di Franco C., Barsanti P., Palumbo G. Transpositions of *copia*-like elements can be in-

duced by heat shock // J. Mol. Evol. 1986. V. 24. P. 89–93.

Kaidanov L.Z., Bolshakov V.N., Tzygvintzev P.N., Gvozdev V.A. The sources of genetic variability in highly inbred long-term selected strains of *Drosophila melanogaster* // Genetica. 1991. V. 85. N 1. P. 73–78.

Kazazian H.H. Mobile elements: drivers of genome evolution // Science. 2004. V. 303. P. 1626–1632.

Kidwell M.G. Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: Nature and inheritance of *P* element regulation // Genetics. 1985. V. 111. P. 337–350.

Kidwell M.G., Kidwell J.F., Sved J.A. Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: a syndrome of aberrant traits including mutation, sterility and male recombination // Genetics. 1977. V. 86. P. 813–833.

Kidwell M.G., Lisch D. Transposable elements as sources of variation in animals and plants // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. N 15. P. 7704–7711.

Kidwell M.G., Lisch D.R. Transposable elements as sources of genomic variation // Mobile DNA II. 2002. P. 59–93.

Kim A.I., Belyaeva E.S. Transpositions of mobile elements *gypsy* (*mdg4*) and *hobo* in germ-line and somatic cells of genetically unstable mutator strain of *Drosophila melanogaster* // Mol. Gen. Genet. 1991. V. 229. P. 437–444.

Kovalenko L.V., Zakharenko L.P., Zakharov I.K. Possible influence of *hobo* mobile element on the frequency of somatic mutations in the wing cells of *Drosophila melanogaster* // Drosophila Inform. Serv. 2002. N 85. P. 72–75.

Laski F.A., Rio D.C., Rubin G.M. Tissue specificity of *Drosophila P* element transposition is regulated at the level of mRNA splicing // Cell. 1986. V. 44. N 1. P. 7–19.

Lim J.K. Intrachromosomal rearrangements mediated by *hobo* transposons in *Drosophila melanogaster* // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1988. V. 85. N 23. P. 9153–9157.

Lim J.K. Site-specific intrachromosomal rearrangements in *Drosophila melanogaster*: cytogenetic evidence for transposable elements // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1981. V. 45. P. 553–560.

Mackay T. Transposable element-induced polygenic mutations in *Drosophila melanogaster* // Genet. Res. 1987. V. 49. P. 225.

Margulies L., Briscoe D.I., Wallace S.S. The relationship between radiation-induced and transposon-induced genetic damage during *Drosophila* spermatogenesis // Mutat. Res. 1987. V. 179. N 2. P. 183–195.

Margulies L., Griffith C.S., Dooley J.C., Wallace S.S. The interaction between X-rays and transposon mobility in *Drosophila*: hybrid sterility and chromosome loss // Mutat. Res. 1989. V. 215. N 1. P. 1–14.

McClintock B. Controlling elements and the gene // Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol. 1956. V. 21. 197 p.

McElwain M.C. The absence of somatic effects of P-M hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster* // Genetics. 1986. V. 113. P. 897–918.

Mobile DNA / Eds D.E. Berg, M.M. Howe. American Society for Microbiology, Washington, DC. 1989.

Mobile DNA II / Eds N.L. Craig, R. Craigie, R. Gellert, A.M. Lambowitz. American Society for Microbiology, Washington, DC. 2002.

Montgomery E., Charlesworth B., Langley C.H. A test for the role of natural selection in the stabilization of transposable element copy number in a population of *Drosophila melanogaster* // Genet. Res. 1987. V. 49. P. 31–41.

Moore J.K., Haber J.E. Capture of retrotransposon DNA at the sites of chromosomal double-strand breaks // Nature. 1996. V. 383. N 6601. P. 644–646.

O'Hare K., Tam J.L., Lim J.K. *et al*. Rearrangements at *hobo* element inserted into the first intron of the singed gene in the unstable sn^{49} system of *Drosophila melanogaster* // Mol. Gen. Genet. 1998. V. 257. N 4. P. 452–460.

Ostertag E.M., Kazazian H.H. Genome reserch twin priming: a proposed mechanism for the creation of inversions in *L1* retrotransposition // Genome Res. 2001. V. 11. P. 2059–2065.

Pasyukova E.G., Belyaeva E.S., Ilyinskaya L.E., Gvozdev V.A. Outcross-dependent transpositions of *copia*-like mobile genetic elements in chromosomes of an inbred *Drosophila melanogaster* stock // Mol. Gen. Genet. 1988. V. 212. P. 281–286.

SanMiguel P., Tikhonov A., Jin Y.K. *et al*. Nested retrotransposons in the intergenic regions of the maize genome // Science. 1996. V. 274. P. 765–768.

Sijen T., Plasterk R.H.A. Transposon silencing in the *Caenorhabditis elegans* germ line by natural RNAi // Nature. 2003. V. 426. P. 310–314.

Simmen M.W., Leitgeb S., Charlton J. *et al*. Nonmethylated transposable elements and methylated genes in a chordate genome // Science. 1999. V. 283. P. 1164–1167.

Spradling A.C., Stem D., Beaton A. *et al*. The Berkeley Drosophila Genome Project gene disruption project: single P-element insertions mutating 25 % of vital Drosophila genes // Genetics. 1999. V. 153. P. 135–177.

Strand D.J., McDonald J.F. *copia* is transcriptionally responsive to environtmental stress // Nucl. Acids Res. 1985. V. 13. P. 4401–4410.

Tengs S.-C., Kim B., Gabriel A. Retrotransposon reverse-transcriptase-mediated repair of chromosomal breaks // Nature. 1996. V. 383. N 6601. P. 641–644.

Thompson J.N., Woodruff R.C., Schaefer G.B. An apparent lack of somatic chromosome breakage in male

recombination lines of *Drosophila melanogaster* // Genetics (Suppl). 1977. V. 86. P. 64–65.

Vasilyeva L.A., Bubenshchikova E.V., Ratner V.A. Heavy heat shock induced retrotransposon transpositions in drosophila // Genet. Res. 1999. V. 74. N 2. P. 111–119.

Walsh C.P., Chaillet J.R., Bestor T.H. Transcription of IAP endogenous retroviruses is constrained by cytosine methylation // Nat. Genet. 1998. V. 20. P. 116–117.

Woodruff R.C. Transposable DNA elements and life history traits. I. Transposition of *P* DNA elements in somatic cells reduces the lifespan of *Drosophila melanogaster* // Genetica. 1992. V. 86. P. 143–154.

Yannopoulos G., Stamatis N., Monastirioti M. *et al*. *hobo* is responsible for the induction of hybrid dysgenesis by strains of *Drosophila melanogaster* bearing the male recombination factor 23.5 MRF // Cell. 1987. V. 49. P. 487–495.

Yannopoulos G., Stamatis N., Zacharopoulou A., Pelecanos M. Site-specific breaks induced by the male recombination factor 23.5 MRF in *Drosophila melanogaster* // Mutat. Res. 1983. V. 108. P. 185–202.

TRANSPOSABLE ELEMENTS: INSTABILITY OF GENES AND GENOMES

N.N. Yurchenko[1], L.V. Kovalenko[1], I.K. Zakharov[1, 2]

[1] Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia,
e-mail: yurchen@bionet.nsc.ru; zakharov@bionet.nsc.ru;
[2] Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Summary

The role of transposable elements as controlling factors and genome destabilization in germ and somatic cells are considered. The ability of various stress factors, both intragenomic (hybrid dysgenesis, inbreeding, and outbreeding) and environmental (heat and ionizing radiation) to induce transposable element transposition is analyzed.

Key words: genome instability, transposable elements, transposition, *Drosophila melanogaster*.