

doi 10.18699/vjgb-25-10

Симбиоз внутриклеточных бактерий *Wolbachia* с насекомыми: некоторые итоги ста лет изучения

О.Д. Шишкина , Н.Е. Грунтенко 

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

 shishkinaod@bionet.nsc.ru

Аннотация. *Wolbachia pipientis* – α -протеобактерия, широко распространенный внутриклеточный симбионт у ряда видов Arthropoda и некоторых видов Nematoda. Вместе с насекомыми *W. pipientis* образует систему «симбионт–хозяин», характеризующуюся очень тесными взаимодействиями между ее компонентами. Влияния в обоих направлениях, которые оказывает как вольбахия на хозяина, так и хозяин на вольбахию, являются важными биотическими факторами для обеих составляющих этой симбиотической системы. Вольбахия способна оказывать воздействие как на размножение хозяина, так и на работу соматических органов. Благодаря своей распространенности среди насекомых и большому разнообразию как отрицательных (среди самых известных примеров – цитоплазматическая несовместимость и андрокцид), так и положительных эффектов (повышение устойчивости к биотическим и абиотическим факторам, обеспечение витаминами и метаболитами), оказываемых на организм хозяина, вольбахия вызывает огромный интерес у энтомологов и микробиологов. Разнообразие вызываемых вольбахией фенотипов хозяина обеспечивает широкий выбор эволюционных стратегий, таких как репродуктивный паразитизм или взаимовыгодные отношения между симбионтом и хозяином, которыми она пользуется. Влияние вольбахии необходимо учитывать при постановке любого эксперимента, проводимого на насекомых. Применение технологий секвенирования привело к появлению новых подходов для изучения существующих связей внутри системы «*Wolbachia*–насекомое», однако интерпретация полученных данных представляет определенную сложность. Тем не менее перспективы использования данных полногеномного анализа для изучения коэволюции *Wolbachia* и хозяина не вызывают сомнений. Активно осуществляются проекты по внедрению в популяции насекомых штаммов вольбахии, обеспечивающих противовирусную защиту хозяина, для контроля распространения РНК-вирусов, что может способствовать спасению многих человеческих жизней. Целью этого обзора стало обобщение данных, полученных учеными за прошедшие сто лет изучения *Wolbachia*, и современных представлений о ее генетическом разнообразии и механизмах взаимодействия с хозяином, в том числе основанных на данных транскриптомного анализа.

Ключевые слова: *Wolbachia*; насекомые; *Drosophila melanogaster*.

Для цитирования: Шишкина О.Д., Грунтенко Н.Е. Симбиоз внутриклеточных бактерий *Wolbachia* с насекомыми: некоторые итоги ста лет изучения. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(1):79-91. doi 10.18699/vjgb-25-10


Финансирование. Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта FWNR-2022-0019.

Вклад авторов. О.Д. Шишкина – написание манускрипта, подготовка иллюстраций; Н.Е. Грунтенко – редактирование манускрипта.

Symbiosis of intracellular bacteria *Wolbachia* with insects: a hundred years of study summarized

O.D. Shishkina , N.E. Gruntenko 

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 shishkinaod@bionet.nsc.ru

Abstract. *Wolbachia pipientis* is an α -proteobacterium, which is a widespread intracellular symbiont in a number of Arthropoda and some Nematoda species. With insects, *W. pipientis* forms a symbiont-host system characterized by very close interactions between its components. The mutual effects of *Wolbachia* on the host and the host on *Wolbachia* are important biotic factors for both components of this symbiotic system. *Wolbachia* is able to affect both host reproduction and somatic organ function. Due to its prevalence among insects and a wide variety of both negative (cytoplasmic incompatibility and androcyd are among the most well-known examples) and positive (increasing resistance to biotic and abiotic factors, providing vitamins and metabolites) effects on the host organism, *Wolbachia* is of great interest for both entomologists and microbiologists. The diversity of host phenotypes induced by *Wolbachia* provides a broad choice of evolutionary strategies (such as reproductive parasitism or mutually beneficial symbiont-host relationships) that it utilizes. The influence of *Wolbachia* is to be considered in the design of any experiment conducted on insects. The application of sequencing technologies has led to new approaches being created to study the existing relationships within the *Wolbachia*-insect system, but interpretation of the data obtained is challenging. Nevertheless, the prospects for the use of the whole-genome analysis

data to study *Wolbachia*-host coevolution are beyond doubt. Ongoing projects to introduce *Wolbachia* strains, which provide antiviral host defense, into insect populations to control the spread of RNA-viruses are actively pursued, which could result in saving many human lives. The aim of this brief review is to summarize the data collected by scientists over the past hundred years of *Wolbachia* studies and the current understanding of its genetic diversity and mechanisms of interaction with the host, including those based on transcriptome analysis.

Key words: *Wolbachia*; insects; *Drosophila melanogaster*.

For citation: Shishkina O.D., Gruntenko N.E. Symbiosis of intracellular bacteria *Wolbachia* with insects: a hundred years of study summarized. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(1):79-91. doi 10.18699/vjgb-25-10

Введение

Отношения в системе «эндосимбионт–хозяин» заслуживают пристального внимания в эволюционном аспекте, поскольку взаимные приспособления симбионта к хозяину и хозяина к симбионту направляют развитие обоих видов. При этом множество эффектов влияния симбионта на хозяина не сразу удалось связать с инфекционным статусом. Особенно хорошо задокументированы влияния внутриклеточной α -протеобактерии *Wolbachia* на насекомых-хозяев, однако и в этой симбиотической системе отношения все еще недостаточно изучены. В настоящее время с привлечением методов полногеномного секвенирования и транскриптомного анализа проводят многочисленные исследования конкретных штаммов вольбахии и их влияния на совершенно разные аспекты жизни видов-хозяев. Цель нашего обзора – обратить внимание на прогресс, который удалось достичь в области изучения симбиотической системы «*Wolbachia*–хозяин».

Возникновение и развитие интереса к *Wolbachia*

Род *Wolbachia* относится к семейству Anaplasmataceae, входящему в отряд Rickettsiales, класса α -протеобактерий (Hertig, Wolbach, 1924). *Wolbachia* является широко распространенной внутриклеточной бактерией-симбионтом ряда видов Arthropoda и некоторых видов Nematoda. Примерно 50 % всех видов насекомых инфицировано данной бактерией (Hilgenboecker et al., 2008; Zug, Hammerstein, 2012). Оценки разных групп исследователей различаются в силу сложностей проведения таких масштабных исследований и ограничений в размерах выборок. В разных географических точках наблюдаются различия в частотах инфицированности, и в некоторых из них инфекция встречается с очень низкой частотой, что повышает вероятность ложноотрицательного результата при тестировании на наличие *Wolbachia*, поскольку увеличивается возможность случайного отбора образца без вольбахии, хотя она встречается в популяции хозяина.

Несмотря на то что открытие этой бактерии произошло век назад (Hertig, Wolbach, 1924), даже определение количества видов в роде *Wolbachia* остается предметом споров на протяжении многих десятков лет. Дело в том, что отсутствует четкое понятие границ вида, применимое для эндосимбиотических бактерий. На сегодняшний день все обнаруженные варианты *Wolbachia* принято относить к одному виду – *Wolbachia pipientis*. В нашей работе, согласно традиции, эта бактерия будет упоминаться как *Wolbachia* (только родовое название) или *Wolbachia pipientis* (также оставшееся по традиции видовое название). Но следует отметить, что по вопросу таксономии этого рода до сих

пор нет устоявшегося общего мнения в сообществе исследователей (Lo et al., 2007).

Считается, что на обнаружение бактерии, которая была определена как «подобная риккетсии», М. Хертига и С. Вольбаха (Hertig, Wolbach, 1924) подтолкнула смертоносная эпидемия тифа (Porter, Sullivan, 2023). Сыпной тиф – болезнь, источником которой является бактерия риккетсия Провачека, переносимая преимущественно платяной вошью *Pediculus humanus corporis* (Linnaeus, 1758). В результате поиска потенциальных возбудителей риккетсиозов у ряда видов насекомых были обнаружены внутриклеточные бактерии, которые позже приобрели название *Wolbachia pipientis* (Porter, Sullivan, 2023). Хотя вольбахия не представляет угрозу для человека, стимулом для изучения этого рода бактерий, как и для многих открытий в биологии, послужила медицина.

После первого обнаружения этой бактерии и нескольких лет затишья следующим открытием, которое повысило интерес к вольбахии, стала условная стерильность некоторых насекомых, вызываемая некоторыми штаммами вольбахии. До сих пор этот эффект остается наиболее известным, когда речь заходит о данной бактерии (Бурдина, Груntenko, 2022). Лежащий в основе этого явления механизм называется цитоплазматической несовместимостью (ЦН) и проявляется в первом митотическом делении зиготы, позже изучено с цитологической точки зрения (Ryan, Saul, 1968). И только относительно недавно были обнаружены элементы, которые вызывают ЦН (Beckmann et al., 2017; LePage et al., 2017; Chen et al., 2019).

Современное представление о распространенности вольбахии среди насекомых было бы невозможно составить без ПЦР-идентификации ДНК-маркеров, специфичных для вольбахии. Даже при помощи новейших световых и флюоресцентных микроскопов повторить достижение М. Хертига и С. Вольбаха (Hertig, Wolbach, 1924) для других насекомых сложно, так как вольбахия по размеру (диаметр от 0.25 до 1.8 мкм) часто уступает даже митохондриям (Yu, Walker, 2006). Скрининг как можно большего числа видов насекомых посредством анализа цитологических препаратов, который на каждый вид хозяина требует получения нескольких образцов, изолированных из популяций (отдельных изолятов), – это почти невыполнимая задача, в то время как такой же объем изолятов, исследуемый посредством более чувствительного ПЦР-метода, требует меньше времени и усилий. Благодаря этому ключевому молекулярному методу современной биологии удалось выяснить, что вольбахия живет почти во всех насекомых на планете (Hilgenboecker et al., 2008).

Влияние *Wolbachia* на хозяина

Передача *Wolbachia* происходит вертикально – от матери к потомству с цитоплазмой яйцеклеток. Не всегда механизм передачи работает идеально, иногда возникает спонтанная потеря инфекции (Werren, 1997). Тем не менее *Wolbachia* стабильно обнаруживают в естественных и лабораторных популяциях насекомых. *Wolbachia* не имеет свободноживущих аналогов, все представители отряда Rickettsiales, к которому она относится, являются внутриклеточными организмами (Yu, Walker, 2006). Занимаемая вольбахией экологическая ниша – внутренняя среда ее животного-хозяина. Она растет в цитоплазме клетки своего хозяина в вакуоли, связанной мембраной (Yu, Walker, 2006). Поэтому у вольбахии с хозяином происходят тесные взаимодействия, которые носят как взаимовыгодный, так и паразитический характер (Бурдина, Грунтенко, 2022).

Наследование по материнской линии – общая черта для митохондрий и вольбахии. Кроме того, они наследуются связанно, а не независимо, от чего формируется определенный «цитотип» (Hinsky, 2013). С учетом внутриклеточной природы этой бактерии ее изучение затруднено; например, сложно изучать особенности ее метаболизма. Создание пересеваемых культур клеток насекомых-хозяев, содержащих *Wolbachia*, возможно, но также представляет большие сложности. Первая подобная клеточная линия была создана из клеток комара *Aedes albopictus* (O'Neill et al., 1997). Стабильные клеточные культуры могли бы стать важным инструментом для изучения этого рода, но это затрудняется часто происходящей в них спонтанной утратой инфекции.

Wolbachia способна жить только в симбиозе с хозяином, но большинство самих видов-хозяев могут жить и размножаться, будучи неинфицированными. Влияние *Wolbachia* на хозяев проявляется в ряде различных признаков, которые можно наблюдать при сравнении инфицированных особей-хозяев с неинфицированными, а также при сравнении особей, инфицированных разными штаммами (Бурдина, Грунтенко, 2022). Успешное распространение *Wolbachia* частично объясняется способностью этого организма вмешиваться в механизмы определения пола, изменять развитие и характер размножения хозяина себе на пользу.

Наиболее изучены многочисленные эффекты, которые *Wolbachia* оказывает на репродуктивную функцию хозяина:

- андрокцид – избирательная гибель самцов на стадии эмбриогенеза или личиночного развития,
- феминизация генетических самцов – инфицированные самцы приобретают черты фенотипа самок,
- стимуляция партеногенеза,
- цитоплазматическая несовместимость.

Особое внимание всегда уделялось феномену цитоплазматической несовместимости, вызываемой вольбахией. У насекомых ЦН заключается в том, что инфицированные самки могут размножаться, будучи оплодотворенными как неинфицированными, так и инфицированными самцами, в то время как неинфицированные самки не размножаются с инфицированными самцами (Kaur et al., 2021). Таким образом, инфицированные самки не испытывают негативных последствий ЦН и получают репродуктивное

преимущество. Так как *Wolbachia* наследуется по материнской линии вместе с цитоплазмой, этот механизм позволяет ей эффективно распространяться в популяциях насекомых (Lassy, Karr, 1996).

Молекулярные механизмы, отвечающие за возникновение ЦН, связаны с нарушением первого митотического деления зиготы (Poinsot et al., 2003). Показано, что в формировании явления ЦН принимают участие деубиквитилаза CidA, иницирующая ЦН у самцов, и белок CidB, позволяющий ее преодолеть, когда экспрессируется у самок (Beckmann et al., 2017). Это подтверждает ранее сформулированную гипотезу пары модификатор–спасатель, выдвинутую для объяснения феномена ЦН (Werren, 1997). Были обнаружены гены факторов ЦН, обозначенные как *cifA–cifB* пары, интегрированные из профага WO в геномы тех штаммов *Wolbachia*, которые вызывают ЦН у хозяина (LePage et al., 2017). В альтернативном механизме используются нуклеаза CinA и связывающий ее белок CinB (Chen et al., 2019), которые действуют по тому же принципу модификатор–спасатель. На сегодняшний день другие механизмы воздействия *Wolbachia* на хозяина не удалось описать настолько детально.

Вызываемые *Wolbachia* репродуктивные эффекты обнаружены у разных насекомых, но есть исключения, например они совсем не характерны или слабо выражены для большинства изученных линий *Drosophila melanogaster* (Fry et al., 2004; Илинский, Захаров, 2009).

Однако, помимо влияния *Wolbachia* на размножение, было открыто множество эффектов, которые она оказывает на соматические клетки хозяина. Это возможно, так как *Wolbachia* обнаруживают не только в репродуктивных органах самок, где это наиболее ожидаемо, исходя из механизма передачи этого симбионта потомству, но также в жировом теле, мальпигиевых сосудах, мышечных и нервных тканях (рис. 1, а) (Pietri et al., 2016). Вариант патогенного штамма *Wolbachia* wMelPop, инфицирующего *D. melanogaster* и известного тем, что он вызывает преждевременную гибель мух (Min, Benzer, 1997), wMelPop-CLA, влияет на поведение самцов, уменьшая их агрессивность за счет снижения выработки октопамина в мозге (Rohrscheib et al., 2015). Особи *D. melanogaster* с одинаковым ядерным генотипом, но инфицированные разными штаммами *Wolbachia*, имеют различные оптимальные температурные диапазоны (Truitt et al., 2019). Это может влиять на распространенность определенных штаммов в разных широтах.

Содержание эндосимбионта обычно связано с затратами хозяина в плане ресурсов, которые нужны как ему, так и бактерии. Часто более успешно отбираются эволюцией те симбионты, которые могут обеспечить хозяину большую выгоду. Это позволяет минимизировать эффект его затрат на содержание симбионта, и в системе устанавливаются взаимовыгодные отношения. Стратегия обеспечения выгоды за счет позитивного влияния на аспекты жизни хозяина может объяснить, почему *Wolbachia* настолько распространена среди видов, у которых слабо выражены ее манипуляции с репродуктивной системой хозяина.

Было показано увеличение срока жизни у инфицированных дрозофил (Maistrenko et al., 2016), а также что *Wolbachia* могут снабжать хозяев витаминами и незаме-

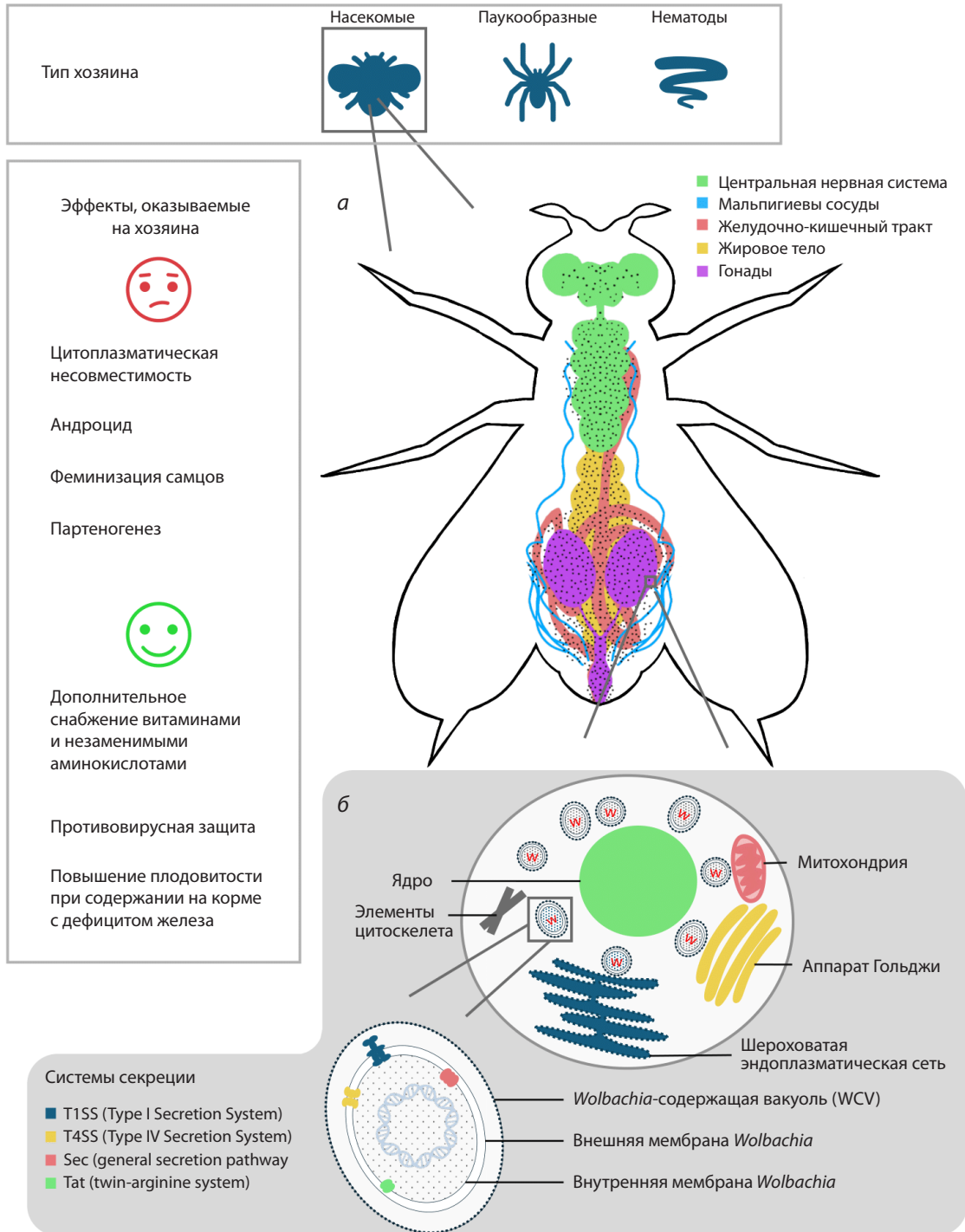


Рис. 1. Схема симбиотической системы «*Wolbachia*–насекомое» на разных уровнях организации.

a – локализация *Wolbachia* в органах *Drosophila*; *б* – локализация *Wolbachia* в клетке насекомого-хозяина и органеллы, которые взаимодействуют с *Wolbachia*. Внизу иллюстрации изображена *Wolbachia*-содержащая вакуоль.

ними аминокислотами. Так, штамм wC1e, инфицирующий постельного клопа *Cimex lectularius*, обеспечивает хозяина витамином B7 (биотином) (Newton, Rice, 2020). *Wolbachia* защищает клетки наездника *Asobara tabida* от избытка железа за счет экспрессии бактериоферритина (Kremer et al., 2009), а у *D. melanogaster*, инфицированных *Wolbachia*, повышается плодовитость при содержании на корме с дефицитом железа (Brownlie et al., 2009).

Бактериоферритин связывает свободное двухвалентное железо и способствует всасыванию в кишечнике личинки мухи (Brownlie et al., 2009). Получены свидетельства того, что сигнальный каскад инсулина/инсулиноподобного фактора роста хозяина подавляется, а индуцируемый гипоксией сигнальный каскад HIF (hypoxia-inducible factor) активируется при заражении *Wolbachia* (Currin-Ross et al., 2021). Показано, что вольбахии необходимо получение

железа от хозяина, на основании чего эти исследователи предполагают, что железо является фундаментальным аспектом взаимодействия «*Wolbachia*–хозяин» (Currin-Ross et al., 2021).

Поскольку репродуктивные аномалии, вызываемые *Wolbachia*, не характерны для *D. melanogaster*, другие физиологические эффекты, наблюдаемые в этой симбиотической паре, получили больше внимания. Проведено значительное количество исследований влияния конкретных штаммов данной бактерии на разные линии этого вида-хозяина. Это делает симбиотическую систему «*Wolbachia*–*D. melanogaster*» одной из наиболее изученных с точки зрения генетического разнообразия как хозяина, так и бактерии, а также влияния комбинации их генотипов на жизнеспособность хозяина.

Так, у трех линий *D. simulans* различного происхождения, у инфицированных одним штаммом вольбахии, наблюдались разные эффекты симбионта на приспособленность хозяина: у одной из исследованных линий внесение вольбахии при помощи микроинъекции повышало приспособленность, оцениваемую в ящичном эксперименте, тогда как у двух других приспособленность не была подвержена влиянию бактерии (Dean, 2006). Различное влияние вольбахии на продолжительность жизни, плодовитость и скорость развития различных линий *D. melanogaster* было также обнаружено в работах A.J. Fry и D.M. Rand (2002) и N.V. Adonyeva с коллегами (2023).

С другой стороны, инфицирование одной линии *D. melanogaster* разными вариантами *Wolbachia* приводило к изменению метаболизма дофамина у мух, инфицированных *Wolbachia* генотипа wMelCS, но не генотипа wMel (Gruntenko et al., 2017; Burdina et al., 2021). Подобные различия во влиянии генотипа вольбахии на эффекты, оказываемые ею на физиологию хозяина, были показаны и для метаболизма ювенильного гормона (Gruntenko et al., 2019).

В то же время ряд воздействий *Wolbachia* на *D. melanogaster*, насколько это известно в настоящее время, не зависит от генотипа симбионта. Так, инфицирование одной линии *D. melanogaster* семью различными вариантами *Wolbachia* способствовало увеличению запасов липидов мухи-хозяина (Karpova et al., 2023). Общим для различных вариантов бактерии стало также повышение содержания глюкозы и триглицеридов у хозяина (Zhang et al., 2021; Karpova et al., 2023), однако уровень трегалозы остался неизменным во всех линиях по сравнению с неинфицированными мухами (Karpova et al., 2023). Эти линии отличались от неинфицированных повышенной выживаемостью при недостатке питания. Повышенный уровень глюкозо-6-фосфата также был отмечен у *Wolbachia*-инфицированных комаров *Aedes fluviatilis* (da Rocha Fernandes et al., 2014).

Исследование, проведенное на трансгенной линии *D. melanogaster* с нарушенной функцией инсулинового рецептора, показало, что присутствие вольбахии повышает приспособленность таких мутантов (Ikeya et al., 2009). Удаление вольбахии при помощи антибиотиков у таких мух приводило к усилению мутантного фенотипа, который проявляется в снижении роста и плодовитости.

T. Ikeya с коллегами (2009) предположили, что вольбахия активирует сигнальный каскад инсулина/инсулиноподобных факторов роста (И/ИФР). Однако более позднее исследование говорит об обратном. В работе (Currin-Ross et al., 2021) был рассмотрен метаболический ответ *D. melanogaster* на инфекционный статус и показано, что И/ИФР-опосредованный сигнальный путь подавляется вольбахией.

Известно, что часть штаммов *Wolbachia* способствует защите хозяина от ряда патогенов, так как они могут подавлять репликацию РНК-вирусов (Hedges et al., 2008; Teixeira et al., 2008; Moreira et al., 2009). Благодаря свойствам противовирусной защиты *Wolbachia* используют в целях биологического контроля (Hoffmann et al., 2011; LePage, Bordenstein, 2013). Ряд штаммов *Wolbachia*, естественным хозяином которых является *D. melanogaster*, был внесен при помощи микроинъекций в особей комара *Aedes aegypti* – распространителя вируса лихорадки Денге (dengue virus, DENV) (Hoffmann et al., 2011; Gu et al., 2022). Внесение инфицированных вольбахией особей в природные популяции за счет ЦН приводило к их успешному распространению (Hoffmann et al., 2011), что может снижать эффективность передачи вируса Денге, поскольку блокирование последнего вольбахиями у *Ae. aegypti* было продемонстрировано в лабораторных условиях (Gu et al., 2022).

Существует несколько предположений, как разные свойства штаммов *Wolbachia* могут влиять на противовирусную защиту; отбор наиболее эффективных штаммов – цель многих исследований. Так как ЦН способствует преимущественному распространению конкретного штамма (именно того, который вызывает эту аномалию у хозяина) в популяции, совместное наследование противовирусной защиты и способности вызывать ЦН делает такие штаммы более эффективными при использовании стратегии замещения. Отмечают, что штаммы, характеризующиеся повышенным содержанием вольбахии в клетках хозяина (такие как wMelPop), помогают хозяину более успешно бороться с вирусом. Исходя из этого, предполагают, что существует корреляция между эффективностью противовирусной защиты и высоким содержанием вольбахии в клетках (Chrostek et al., 2013; Gu et al., 2022). Однако нужно также учитывать оптимальный для штаммов *Wolbachia* диапазон температур на ареале обитания насекомых, в популяцию которых внедряется новый штамм *Wolbachia*. Предпринимались попытки применения *Wolbachia* и для контроля других арбовирусов, представляющих опасность для человека (Kametchum-Tatuene et al., 2017).

Адаптивность или вред некоторых эффектов *Wolbachia* сложно определить однозначно, но в целом понятно, что часть из них (например, манипулирование размножением хозяина) можно отнести к паразитическим воздействиям, тогда как другие эффекты, такие как повышенная устойчивость к вирусному заражению и голоду, предоставляют адаптивное преимущество не только эндосимбионтам в этой системе, но и насекомым-хозяевам. Весь широкий спектр влияния вольбахии на хозяина невозможно рассмотреть, не затронув тему многообразия штаммов этой бактерии, поскольку многие из оказываемых ею эффек-

тов специфичны для конкретного штамма вольбахии. Хотя геномы вольбахии имеют некий общий основной набор генов, разные штаммы значительно отличаются друг от друга.

Генетическое разнообразие *Wolbachia*

Поскольку принято считать, что существует всего один вид *Wolbachia* – *W. pipientis* (Hertig, Wolbach, 1924), то все разнообразие этих эндосимбионтов насекомых описывается разными штаммами, объединенными в супергруппы. Разделение на супергруппы основано на филогенетическом анализе последовательностей нескольких генов, используемых для мультилокусного типирования. Предложено несколько групп генов для мультилокусного типирования штаммов *Wolbachia*: *dnaA*, *16SrRNA*, *wsp*, *gltA* и *groEL*, *ftsZ* (Lo, Evans, 2007), *gatB*, *hcpA*, *fbpA*, *coxA* (Baldo et al., 2006b). Выделяют, по разным оценкам, от 10 до 13 супергрупп, обозначаемых латинскими буквами (A–F, N–M и S) (Kaur et al., 2021), классическая классификация включает семь супергрупп (A–F и H) (Ros et al., 2009; Augustinos et al., 2011).

Наиболее универсальная система генотипирования, процесса выявления генетических различий и сходств разных групп организмов, для штаммов *Wolbachia* на сегодняшний день – это мультилокусное генотипирование, в котором используют пять белок-кодирующих генов: *ftsZ*, *gatB*, *coxA*, *hcpA* и *fbpA* (Baldo et al., 2006b). На основе анализа комбинации пяти или более полиморфных маркеров составляют профили ST (sequence type). Использование нескольких аллелей в качестве маркеров, нежели какого-то одного аллеля, дает более точную и полную информацию.

Геномы *Wolbachia* характеризуются широким разнообразием, которое также сформировалось за счет изоляции штаммов в силу наследования по материнской линии вместе с цитоплазмой. Несмотря на то что хозяева могут быть близкими видами, соответствующие им штаммы *Wolbachia* могут сильно отличаться на генетическом уровне. Последовательности из гипервариабельных локусов могут быть использованы для разделения не так давно разошедшихся штаммов, хотя необходимо учитывать возможность рекомбинации штаммов *Wolbachia*, которая была продемонстрирована экспериментально (Baldo et al., 2006a), и наличие большого числа повторов и мобильных элементов в геноме *Wolbachia* (Wu et al., 2004).

В огромном множестве комбинаций «хозяин–*Wolbachia*» каждая из них характеризуется своим уникальным набором приспособлений симбионта к хозяину и наоборот, что влияет на тип симбиотических отношений. Кроме того, новые штаммы этой бактерии обнаруживают и описывают почти каждый год, и, как правило, исследователи в своих работах сосредотачиваются на воздействии определенных штаммов *Wolbachia* на интересные их объекты (Burdina et al., 2021; Duarte et al., 2021; Ilinsky et al., 2022).

Рассмотрим более подробно разнообразие штаммов *Wolbachia*, обнаруженных у классического модельного объекта *D. melanogaster*. Инфекция *Wolbachia* у *D. melanogaster* была впервые выявлена в 1988 г. (Hoffmann, 1988),

но штамм wMel был описан только спустя 10 лет (Zhou et al., 1998). М. Riegler с коллегами (2005) выделили пять различных генотипов вольбахии у *D. melanogaster* на основе полиморфных маркеров. Предполагалось, что несколько различных линий произошло от одной предковой инфекции *Wolbachia* (Riegler et al., 2005; Hilgenboecker et al., 2008). Новые и впервые описанные варианты *Wolbachia* у *D. melanogaster* обычно называют в литературе штаммами (Lo et al., 2007). Часто в исследовании, позволяющем новый штамм, недостаточно информации, позволяющей отнести его к одному из известных генотипов.

В настоящее время описано шесть генотипов *W. pipientis*, встречающихся у *D. melanogaster* (рис. 2). Их разделяют на две группы: wMel (генотипы wMel, wMel2, wMel3, wMel4) и wMelCS (генотипы wMelCS и wMelCS2) (Riegler et al., 2005; Ilinsky, 2013). Секвенирование геномов *Wolbachia* показало наличие большого количества повторов, в том числе инсерционной последовательности (insertion sequences, IS) и тандемных повторов, вариативных по числу (variable number tandem repeats, VNTR). Генотипы различаются по полиморфизмам пяти маркеров генома: наличие инверсии в локусе WD0394–WD0541 (на рис. 2 направление фрагмента обозначено стрелкой); различающиеся в числе тандемных повторов маркеры VNTR-105, VNTR-141 (число повторов обозначено цифрами под ними); IS5 WD1310, IS5 WD0516/7 – локусы инсерции IS-элементов. Эти маркеры используют для генотипирования *Wolbachia* из изолятов естественных и лабораторных популяций *D. melanogaster* (Riegler et al., 2005; Ilinsky, 2013).

Следует отметить, что для генотипа wMelCS также описано два штамма, отличающихся по влиянию на хозяина и по генетической структуре, хотя эти отличия не детектируются при генотипировании по (Riegler et al., 2005). Первый из этих штаммов – это патогенный штамм wMelPop (от слова «попкорн»), вызывающий преждевременную гибель инфицированных им мух за счет своей неограниченной пролиферации, приводящей к переполнению и разрыву клеток хозяина (Min, Benzer, 1997), и имеющий повышенную копияность блока из восьми генов *Octomom*, с которой связывают вызываемую штаммом wMelPop патологию (Chrostek et al., 2013; Chrostek, Teixeira, 2015). Второй штамм, wMelPlus (от «плюс» в значении «позитивный»), не определяемый по М. Риглеру с коллегами, но отличающийся большой (примерно 1/6 генома) инверсией от других представителей генотипа wMelCS (Korenskaia et al., 2022), напротив, имеет позитивное влияние на жизнеспособность хозяина, повышая его устойчивость к тепловому стрессу (Burdina et al., 2021). Открытия этих штаммов были большой неожиданностью при исследовании фенотипических отличий линий *D. melanogaster*, несущих их, от линий с «нормальными» показателями. Был также обнаружен штамм, получивший название wMelM, который повышает устойчивость хозяина *D. melanogaster* к тепловому стрессу, однако не отличается по маркерам, по М. Риглеру с коллегами, от генотипа wMel (Gu et al., 2022). Эти три примера демонстрируют, что большое генетическое разнообразие может быть скрыто от исследователей за одинаковыми ярлыками генотипов.

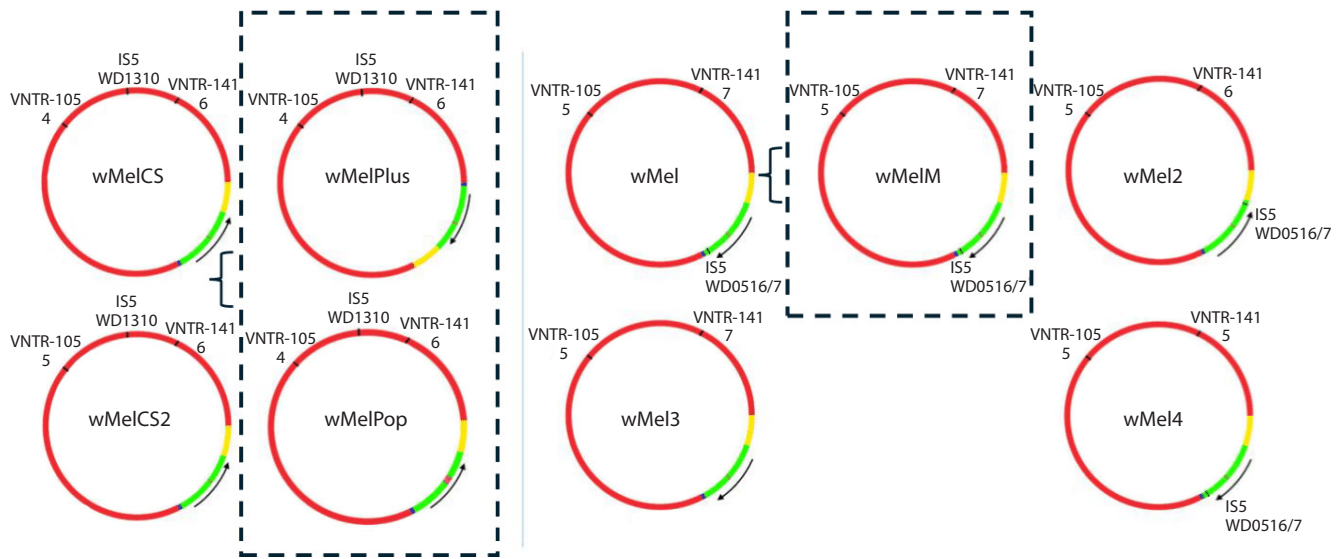


Рис. 2. Хромосомные карты шести различных генотипов *W. pipiensis*, выделенных из *D. melanogaster*, а также трех уникальных штаммов (wMelPlus и wMelPop, относящихся к генотипу wMelCS, и wMelM, относящегося к генотипу wMel).

Обозначены: зеленым цветом – инверсия, отличающая генотип wMel от wMelCS; желтыми и синими блоками – последовательности, входящие в инверсию у wMelPlus, но не затронутые инверсией у wMel-группы; малиновым блоком – последовательность Ocmom (Chrostek, Teixeira, 2018).

Для обнаружения подобных различий в геноме штаммов подходит полногеномное секвенирование. При этом нужно учитывать, что при сборке генома с опорой на референсный есть вероятность упустить наличие инверсий (возникают трудности за счет наличия в геноме повторов и короткой длины прочтений).

Ряд вопросов, относящихся к генотипам *Wolbachia*, которые инфицируют *D. melanogaster*, заслуживает отдельного рассмотрения. В природных популяциях *D. melanogaster* наиболее распространены генотипы wMel и wMelCS, при этом wMel значительно преобладает (Riegler et al., 2005; Nunes et al., 2008; Ilinsky, 2013). Существует гипотеза о том, что этот генотип постепенно вытеснил ранее преобладавший wMelCS (Riegler et al., 2005). Показано, что эффект смещения теплового предпочтения в сторону более низких температур у дрозофил, инфицированных *Wolbachia*, по сравнению с неинфицированными мухами сильнее всего проявляется у линий *D. melanogaster*, инфицированных штаммами *Wolbachia* группы wMelCS (Truit et al., 2019). С другой стороны, есть данные о низком генетическом полиморфизме генотипов группы wMelCS в Палеарктике, противоречащие гипотезе, что глобальная замена генотипов *Wolbachia* произошла недавно, и свидетельствующие о том, что в этой области еще много невыясненного (Вуков et al., 2019).

Первым штаммом с полностью прочитанным и аннотированным геномом бактерии *Wolbachia* является wMel (Wu et al., 2004). Размер генома этого штамма составляет 1267782 п. о. и включает в себя около 1270 белок-кодирующих генов (Porter, Sullivan, 2023). Значительных отличий по размеру и геномному составу от штаммов генотипа wMelCS, исключая уникальный штамм wMelPop, который имеет особую область генома, образованную повторами последовательности Ocmom (Duarte et al., 2021), не показано (Chrostek et al., 2013; Korenskaia et al., 2022).

Изучение механизмов взаимодействия в системе «*Wolbachia*–хозяин»

Предпринимались крупномасштабные поиски возможных молекул-эффекторов, при помощи которых *Wolbachia* может оказывать воздействие на организм хозяина (Ote et al., 2016; Sheehan et al., 2016; Rice et al., 2017). Для того чтобы бактерия могла влиять на процессы внутри эукариотических клеток хозяина, молекулы-эффекторы, вероятно, должны иметь гомологию с какими-либо молекулами, синтезируемыми в организме хозяина.

Бактериальный геном часто приобретает чужеродный генетический материал из эукариотических клеток, который сохраняет по крайней мере часть своей исходной активности, а продукты этих доменов выделяются в цитоплазму эукариотической клетки (De Felipe et al., 2005). Проведено исследование, в котором 163 гена-кандидата из генома штамма wMel были отобраны биоинформатическими методами, а затем было проанализировано влияние продуктов транскрипции 84 этих генов на дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (Rice et al., 2017). В результате этого анализа отмечены дефекты роста дрожжей и выделены 14 генов наиболее вероятных эффекторов (Rice et al., 2017), три из которых содержат анкириновые повторы, что может свидетельствовать об их участии в белок-белковых взаимодействиях с их хозяевами-членистоногими.

Поскольку существует барьер между организмами эндосимбионта и хозяина, для выделения молекул-эффекторов за пределы бактерии необходимы специальные системы секреции. Секреторные системы бактерий состоят из белковых комплексов и отвечают за прохождение макромолекул через мембраны. У бактерий секреция необходима для приспособления к условиям среды и обеспечения патогенности некоторых из них. Так как *Wolbachia* – эндосимбионт, система секреции является важным инструментом взаимодействия с клетками хозяина.

Wolbachia использует систему секреции двух типов (см. рис. 1, б): I типа (type I secretion system, T1SS) и IV типа (type IV secretion system, T4SS) (Lindsey, 2020). Система секреции I типа состоит из трех белков: ABC-транспортера, который зависит от АТФ, MFP (membrane fusion protein) и OMP (outer membrane protein – белок внешней мембраны). Система секреции IV типа обычно состоит из 12 белковых компонентов: VirB1–VirB11 и VirD4 (Fronzes et al., 2009). Гены этой системы секреции расположены двумя кластерами в геноме *Wolbachia*: tandemно расположенные гены пяти белков (VirB8, VirB9, VirB10, VirB11, VirD4) и три белка (VirB3, VirB4, VirB6); в то время как гены *VirB1*, *VirB2*, *VirB5* и *VirB7* утрачены. Было показано, что последовательность и организация этих генов консервативны у 37 исследованных штаммов *Wolbachia* (Pichon et al., 2009). Эти две секреторные системы позволяют выделять широкий спектр субстратов, от отдельных белков до комплексов белок-белок и белок-ДНК (Backert, Meyer, 2006).

В геномах вольбахии присутствуют гены, кодирующие каналы систем Sec (основной секреторный путь, general secretion system) и Tat (твин-аргинин зависимый путь, twin-arginine translocation). Эти системы осуществляют транспорт белков через клеточную мембрану вольбахии в периплазматическое пространство: Sec транспортирует развернутые белки, а Tat – свернутые до третичной структуры (Lindsey, 2020).

Wolbachia-содержащие вакуоли имеют общее происхождение с аппаратом Гольджи и эндоплазматической сетью у насекомых (см. рис. 1, б, расположение везикул в клетке, в нижней части рисунка изображена такая вакуоль) (Cho et al., 2011). Предполагают, что полярные белки Van Gogh/Strabismus и Scribble могут отвечать за расположение таких вакуолей недалеко от места синтеза мембран (Cho et al., 2011). Для поддержания целостности и стабильности вакуолей *Wolbachia* взаимодействует с цитоскелетом клетки хозяина, так же как и бактериальные патогены, которые используют подобные вакуоли для защиты от иммунной системы хозяина (Ferree et al., 2005; Kumar, Valdivia, 2009; Creasey, Isberg, 2014).

Вольбахия нуждается в снабжении многими метаболитами со стороны хозяина (Jiménez et al., 2019; Newton, Rice, 2020). Выдвинуто предположение, что штамм wMel, обитающий в *D. melanogaster*, зависит от хозяина в метаболизме аланина, глицина и серина, а также в производстве липополисахаридов и биотина (Jiménez et al., 2019; Newton, Rice, 2020). *Wolbachia* полностью зависит от хозяина в снабжении железом (Gill et al., 2014; Jiménez et al., 2019). С другой стороны, для некоторых видов насекомых показана зависимость от веществ, поступающих от вольбахии. Так, клоп *S. lectularius* использует рибофлавин (Mogiya et al., 2015) и биотин (Nikoh et al., 2014), поступающие от бактерии.

Среди важных механизмов взаимодействия вольбахии с хозяином можно упомянуть ее действие на цитоскелет клеток хозяина. Взаимодействие с динеином и кинезином микротрубочек клеток хозяина обеспечивает вольбахии попадание в ооциты, а значит, и распространение среди следующего поколения (Ferree et al., 2005). Также *Wol-*

bachia находится в зависимости от клатрин/динамин-зависимого захвата клетками хозяина для транспорта из соматической клетки в половую (White et al., 2017).

Иногда наблюдают случаи спонтанной утраты *Wolbachia*, которые можно объяснить действием иммунной системы хозяина против этой бактерии. Поврежденные органеллы (например, митохондрии) представляют угрозу для клетки. При обнаружении таких повреждений органелла устраняется путем избирательной аутофагии. Недавно было продемонстрировано, что этот механизм применим и к вольбахии (Hargitai et al., 2022). Дегградация при помощи лизосом вакуолей, содержащих вольбахию, может быть основной причиной самоизлечения. Показано, что старение приводит к снижению эффективности удаления вольбахии из клеток, в результате чего вольбахия активно размножается и повышает свою плотность в клетках хозяина (Hargitai et al., 2022). На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что аутофагия может быть механизмом контроля вирулентности вольбахии.

Логично предположить, что, если эндосимбионты наблюдаются у многих поколений одних и тех же хозяев, иммунный ответ хозяина на этот организм снижен. Так как *Wolbachia* является самым распространенным симбионтом беспозвоночных, то, вероятно, эти бактерии выработали эффективный механизм защиты против иммунитета хозяина, только иногда дающей сбой. Было выдвинуто предположение, что новое приобретение инфекции *Wolbachia* вызывает иммунный ответ и окислительный стресс у хозяина, в то время как при долго наблюдаемом факте симбиоза с конкретным штаммом (устойчивой ассоциации штамма бактерии и конкретной популяции насекомых) инфекция не связана с окислительным стрессом (Zug, Hammerstein, 2015).

Исследования, посвященные транскриптомному анализу взаимодействий в системе «*Wolbachia*–хозяин»

Современные подходы определения связей между *Wolbachia* и хозяином опираются на данные анализа секвенирования. Важно интерпретировать результаты исследований геномов штаммов вольбахии в тандеме с результатами исследований транскриптома хозяина.

Анализ транскриптомов линий *D. melanogaster*, инфицированных *Wolbachia*, наравне с геномными исследованиями, может пролить свет на молекулярные механизмы взаимодействия между этими частями системы. Однако у данного метода имеются недостатки, которые были неоднократно подчеркнуты в проведенных исследованиях. Количество материала хозяина всегда будет больше, чем количество материала эндосимбионта. Чтобы обойти это ограничение, было бы логично использовать не целое насекомое, а только те органы, которые богаты этой бактерией. Под это условие подходят репродуктивные органы насекомого; были осуществлены соответствующие исследования на яичниках (He et al., 2019; Frantz et al., 2023) и на семенниках (He et al., 2019; Detcharoen et al., 2021). Однако различия в уровнях экспрессии генов между независимыми образцами одного типа (одна линия, инфи-

цированная одним штаммом) часто оказываются такими же значимыми, как различия в уровнях экспрессии генов между разными типами (Detcharoen et al., 2021). Это, наиболее вероятно, объясняется вкладом других факторов, таких как нестабильные внешние условия на момент выделения РНК.

Анализ транскриптома у *D. melanogaster*, инфицированных вольбахией, проводили также с использованием девственных и оплодотворенных самок (Detcharoen et al., 2021; Lindsey et al., 2021; Gruntenko et al., 2023), эмбрионов (Mateos et al., 2019). При этом в последней работе не обнаружено существенных различий в составе мРНК между эмбрионами, зараженными вольбахией, и неинфицированными (Mateos et al., 2019), что, вероятно, также можно объяснить вкладом иных факторов.

Несмотря на указанные недостатки использования транскриптомного анализа для изучения влияния вольбахии, с его помощью удалось получить значимые результаты, касающиеся разных аспектов взаимодействия в паре *Wolbachia–Drosophila*. Далее мы рассмотрим несколько исследований, осущетвленных за последние пять лет.

В ходе изучения явления ЦН и ее механизмов были проанализированы сначала транскриптом яичников, а затем транскриптом семенников взрослых особей *D. melanogaster* (He et al., 2019). Сравнения были проведены между транскриптомами неинфицированных и инфицированных штаммом wMel насекомых. Были выделены следующие функциональные группы генов, которые потенциально восприимчивы к вольбахии: «метаболизм», «транспорт», «окислительно-восстановительные процессы», «иммунитет» и «индивидуальное развитие». Было предположено, что вольбахия обуславливает разнонаправленную регуляцию транскрипции ряда генов у самок и самцов дрозофилы. Согласно этому предположению, когда инфицированные самцы спариваются с неинфицированными самками, у образующихся эмбрионов нарушается баланс содержания компонентов восстановления фертильности, что и вызывает эффект цитоплазматической несовместимости (He et al., 2019). Эта популярная гипотеза возникновения ЦН называется моделью титрования-спасения (titration-restitution model) (Poinsot et al., 2003).

Имеются также полученные другой группой исследователей данные транскриптомов, посвященные теме цитоплазматической несовместимости. Проведена работа по изучению влияния различных эндосимбиотических бактерий на транскриптом ранних эмбрионов *D. melanogaster*, но эффекта использованного штамма *Wolbachia* wMel на транскриптом хозяина не обнаружено (Mateos et al., 2019). Исследователи пришли к выводу, что штамм wMel не изменяет материнские транскрипты и не приводит к их градации (Mateos et al., 2019).

Было изучено влияние вольбахии на различающиеся по генотипу линии *D. melanogaster* (Frantz et al., 2023). Ученые исследовали транскриптомы яичников восьми линий дрозофил: четырех генетически различающихся линий, несущих один генотип вольбахии, и четыре отводки этих линий, которые были избавлены от вольбахии в результате обработки тетрациклином. Генотип линий хозяина оказался более значимым фактором, влияющим на

транскриптом изученных линий, чем наличие или отсутствие в них вольбахии. Однако все же удалось обнаружить вызываемые вольбахией различия в экспрессии генов хозяина, вовлеченных в пути, связанные с контрольными точками клеточного цикла, трансляцией и метаболизмом, а также с делением клеток и процессами рекомбинации (Frantz et al., 2023).

Исследование, выполненное на семенниках двух видов дрозофил, было направлено на изучение различий во влиянии штамма wMel на исходный вид хозяина (*D. melanogaster*) и на новый вид хозяина (*D. nigrosparsa*), которому путем искусственной трансинфекции вольбахии внесли указанный штамм (Detcharoen et al., 2021). Обнаруженные различия затронули такие группы генов-ортологов, как «окислительно-восстановительные процессы», «связывание ионов железа», «активность потенциал-зависимых калиевых каналов» (Detcharoen et al., 2021).

Для изучения механизмов противовирусной защиты насекомых-хозяев, которую обеспечивает вольбахия, были проанализированы транскриптомы мух *D. melanogaster*, инфицированных штаммом *Wolbachia* wMel2 (Lindsey et al., 2021). В схеме эксперимента одновременно учитывалось два фактора: инфицированность вольбахией или ее отсутствие и инфицированность вирусом лихорадки Синдбис (Sindbis virus, SINV) или отсутствие вируса. Были получены четыре группы насекомых (со всеми возможными комбинациями этих двух факторов).

В результате проведенного анализа были выделены следующие функциональные группы генов, которые потенциально являются восприимчивыми к вольбахии: «ответ на стресс», «связывание и процессирование РНК», «метаболизм», «убиквитинирование» и «транскрипция и трансляция». Исследователям не удалось обнаружить конкретные гены, уровень экспрессии которых менялся бы в результате взаимодействия вольбахии и вируса. Однако они построили единую генную сеть, связывающую гены, реагирующие на вольбахию, гены, реагирующие на вирусы, и гены, чей ответ был вызван совместным влиянием вольбахии и вируса. В эту сеть оказались включены только те гены, которых можно отнести к группе «метаболизм» (в основном процессы метаболизма аминокислот и биосинтез пуринов). A.R. Lindsey с коллегами (2021) предположили, что обнаруженное ими влияние вольбахии на синтез нуклеотидов хозяина может быть причиной подавления репликации вируса.

В работе, посвященной изучению положительного влияния штамма вольбахии wMelPlus на стрессоустойчивость мух *D. melanogaster* (Gruntenko et al., 2023), были сравнены транскриптомы имаго самок трех линий мух с одинаковым ядерным генотипом, но различающихся по инфекционному статусу (неинфицированные, инфицированные штаммом wMelPlus, инфицированные штаммом wMelCS¹¹²). Оба штамма вольбахии вызывали изменения в уровнях экспрессии генов, которые входят в функциональные группы: «трансмембранный транспорт», «протеолиз», «транспорт и метаболизм углеводов», «окислительно-восстановительные процессы», «регуляция активности щелочной фосфатазы», «эмбриогенез», «ответ на стресс». Однако состав дифференциально экспрессиру-

щихся генов в группах частично отличался между линиями мух, инфицированных разными штаммами вольбахии (транскриптомы линий инфицированных мух попарно сравнивали с транскриптомами неинфицированных). Главное различие в экспрессии генов ответа на стресс заключалось в повышении уровня транскрипции гена коразонинового рецептора (*CrzR*) у мух, инфицированных штаммом wMelPlus. Также были обнаружены различия между линиями мух, инфицированных разными штаммами вольбахии, в экспрессии разных генов щелочных фосфатаз (играют роль в ответе на стресс, участвуют в каскаде синтеза дофамина) (Gruntenko et al., 2023).

Таким образом, можно заключить, что *Wolbachia* влияет на экспрессию сотен генов у мух рода *Drosophila*. Эти изменения затрагивают множество процессов, объединяемых в функциональные группы задействованных генов, набор которых различается в ряде проведенных исследований. В свою очередь, функциональные группы можно соотнести с известными эффектами вольбахии, которые влияют на наблюдаемый фенотип хозяина. Результаты проведенных масштабных исследований транскриптомов насекомых, инфицированных вольбахией, в будущем могут помочь задать направление для более точечно сфокусированных экспериментов для конкретизации механизмов в системе «*Wolbachia*–хозяин».

С развитием технологий секвенирования стали доступными новые инструменты. При помощи CappableSeq получилось собрать транскриптом вольбахии из нематод (Luck et al., 2017). Этот метод может оказаться очень перспективным и для изучения транскриптомов вольбахии насекомых, но пока не опубликовано результатов такого анализа.

Однако от результатов частных исследований сложно перейти к более глобальным выводам. Комплексный анализ данных нескольких экспериментов известен как метаанализ. Это направление научного поиска может в будущем оказаться наиболее перспективным при изучении влияния вольбахии на транскриптом хозяина.

Заключение

Система «*Wolbachia*–хозяин» является очень устойчивой. *Wolbachia* эволюционировала совместно с видами-хозяевами, а также была одним из факторов, направляющих их эволюцию. Эта связь настолько глубокая и древняя, что вольбахию сравнивают с органеллами клетки, которые находятся в цитоплазме, такими как митохондрии и хлоропласты. И хотя в этой области аккумулирован гигантский объем информации, очень многое еще неизвестно о механизмах поддержания данной системы.

Этой области биологии пока не хватает систематизации знаний, которая бы не вызывала противоречий, начиная от систематики рода и заканчивая схематизацией молекулярных механизмов воздействий. *Wolbachia* приобрела неоднозначную репутацию, выступая в одних случаях как паразитический организм, а в других как мутуалистический симбионт. За сто лет изучения этого объекта не сложилось целостной картины.

Поскольку вольбахия прославилась манипуляциями репродуктивной стратегии хозяина, большинство работ посвящено этой теме, и недостаточно внимания уделяется

другой немаловажной области – влиянию вольбахии на процессы, протекающие в соматических клетках. Вольбахия оказывает воздействие не только на размножение, но также на другие жизненно важные показатели у хозяина. Необходимо продолжать исследование менее популярных и изученных аспектов взаимодействий «*Wolbachia*–хозяин» с привлечением новых биоинформатических методов и технологий, позволяющих ставить принципиально новые эксперименты. Применение этих подходов определенно уже способствовало значительному прогрессу в данной области, но на этом развитие представлений об отношениях насекомых и эндосимбиотической бактерии *W. pipientis* еще не окончено.

Список литературы / References

- Бурдина Е.В., Груntenko Н.Е. Физиологические аспекты взаимоотношений *Wolbachia pipientis*–*Drosophila melanogaster*. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2022;58(2):71-83. doi 10.31857/S0044452922020024
- [Burdina E.V., Gruntenko N.E. Physiological aspects of *Wolbachia pipientis*–*Drosophila melanogaster* relationship. *J Evol Biochem Phys*. 2022;58(2):303-317. doi 10.1134/s0022093022020016]
- Илинский Ю.Ю., Захаров И.К. Цитоплазматическая несовместимость у *Drosophila melanogaster*, обусловленная различными генотипами *Wolbachia*. *Экологическая генетика*. 2009;7(2):1-18 [Ilinsky Y.Y., Zakharov I.K. Cytoplasmic incompatibility in *Drosophila melanogaster* is caused by different *Wolbachia* genotypes. *Russ J Genet Appl Res*. 2011;1(5):458-462. doi 10.1134/S2079059711020031]
- Adonyeva N.V., Efimov V.M., Gruntenko N.E. The effect of genotype combinations of *Wolbachia* and its *Drosophila melanogaster* host on fertility, developmental rate and heat stress resistance of flies. *Insects*. 2023;14(12):928. doi 10.3390/insects14120928
- Augustinos A.A., Santos-García D., Dionyssopoulou E., Moreira M., Papapanagiotou A., Scarvelakis M., Doudoumis V., Ramos S., Aguiar A.F., Borges P.A.V., Khadem M., Latorre A., Tsiamis G., Bourtzis K. Detection and characterization of *Wolbachia* infections in natural populations of Aphids: is the hidden diversity fully unraveled? *PLoS One*. 2011;6(12):e28695. doi 10.1371/journal.pone.0028695
- Backert S., Meyer T.F. Type IV secretion systems and their effectors in bacterial pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9(2):207-217. doi 10.1016/j.mib.2006.02.008
- Baldo L., Bordenstein S.R., Wernegreen J.J., Werren J.H. Widespread recombination throughout *Wolbachia* genomes. *Mol Biol Evol*. 2006a;23:437-449. doi 10.1093/molbev/msj049
- Baldo L., Hotopp J.C.D., Jolley K.A., Bordenstein S.R., Biber S.A., Choudhury R.R., Hayashi C., Maiden M.C.J., Tettelin H., Werren J.H. Multilocus sequence typing system for the endosymbiont *Wolbachia pipientis*. *Appl Environ Microbiol*. 2006b;72(11):7098-7110. doi 10.1128/AEM.00731-06
- Beckmann J.F., Ronau J.A., Hochstrasser M. A *Wolbachia* deubiquitylating enzyme induces cytoplasmic incompatibility. *Nat Microbiol*. 2017;2:17007. doi 10.1038/nmicrobiol.2017.7
- Brownlie J.C., Cass B.N., Riegler M., Witsenburg J.J., Iturbe-Ormaetxe I., McGraw E.A., O'Neill S.L. Evidence for metabolic provisioning by a common invertebrate endosymbiont, *Wolbachia pipientis*, during periods of nutritional stress. *PLoS Pathog*. 2009;5(4):e1000368. doi 10.1371/journal.ppat.1000368
- Burdina E.V., Bykov R.A., Menshanov P.N., Ilinsky Y.Y., Gruntenko N. Unique *Wolbachia* strain wMelPlus increases heat stress resistance in *Drosophila melanogaster*. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2021; 106(4):e21776. doi 10.1002/arch.21776
- Bykov R.A., Yudina M.A., Gruntenko N.E., Zakharov I.K., Voloshina M.A., Melashchenko E.S., Danilova M.V., Mazunin I.O.,

- Ilinsky Y.Y. Prevalence and genetic diversity of *Wolbachia* endosymbiont and mtDNA in Palearctic populations of *Drosophila melanogaster*. *BMC Evol Biol.* 2019;19(Suppl. 1):48. doi 10.1186/s12862-019-1372-9
- Chen H., Ronau J.A., Beckmann J.F., Hochstrasser M. A *Wolbachia* nuclease and its binding partner provide a distinct mechanism for cytoplasmic incompatibility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(44):22314-22321. doi 10.1073/pnas.1914571116
- Cho K.O., Kim G.W., Lee O.K. *Wolbachia* bacteria reside in host Golgi-related vesicles whose position is regulated by polarity proteins. *PLoS One.* 2011;6(7):e22703. doi 10.1371/journal.pone.0022703
- Chrostek E., Teixeira L. Mutualism breakdown by amplification of *Wolbachia* genes. *PLoS Biol.* 2015;13(2):e1002065. doi 10.1371/journal.pbio.1002065
- Chrostek E., Teixeira L. Within host selection for faster replicating bacterial symbionts. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191530. doi 10.1371/journal.pone.0191530
- Chrostek E., Marialva M.S.P., Esteves S.S., Weinert L.A., Martinez J., Jiggins F.M., Teixeira L. *Wolbachia* variants induce differential protection to viruses in *Drosophila melanogaster*: A phenotypic and phylogenomic analysis. *PLoS Genet.* 2013;9(12):e1003896. doi 10.1371/journal.pgen.1003896
- Creasey E.A., Isberg R.R. Maintenance of vacuole integrity by bacterial pathogens. *Curr Opin Microbiol.* 2014;17(1):46-52. doi 10.1016/j.mib.2013.11.005
- Currin-Ross D., Husdell L., Pierens G.K., Mok N.E., O'Neill S.L., Schirra H.J., Brownlie J.C. The metabolic response to infection with *Wolbachia* implicates the insulin/insulin-like-growth factor and hypoxia signaling pathways in *Drosophila melanogaster*. *Front Ecol Evol.* 2021;9:623561. doi 10.3389/fevo.2021.623561
- da Rocha Fernandes M., Martins R., Pessoa Costa E., Pacidônio E.C., Araujo de Abreu L., da Silva Vaz I. Jr., Moreira L.A., da Fonseca R.N., Logullo C. The modulation of the symbiont/host interaction between *Wolbachia pipiensis* and *Aedes fluviatilis* embryos by glycogen metabolism. *PLoS One.* 2014;9(6):e98966. doi 10.1371/journal.pone.0098966
- De Felipe K.S., Pampou S., Jovanovic O.S., Pericone C.D., Ye S.F., Kalachikov S., Shuman H.A. Evidence for acquisition of *Legionella* type IV secretion substrates via interdomain horizontal gene transfer. *J Bacteriol.* 2005;187(22):7716-7726. doi 10.1128/JB.187.22.7716-7726.2005
- Dean M.D. A *Wolbachia*-associated fitness benefit depends on genetic background in *Drosophila simulans*. *Proc Biol Sci.* 2006;273(1592):1415-1420. doi 10.1098/rspb.2005.3453
- Detcharoen M., Schilling M.P., Arthofer W., Schlick-Steiner B.C., Steiner F.M. Differential gene expression in *Drosophila melanogaster* and *D. nigrosarsa* infected with the same *Wolbachia* strain. *Sci Rep.* 2021;11(1):11336. doi 10.1038/s41598-021-90857-5
- Duarte E.H., Carvalho A., López-Madrigal S., Costa J., Teixeira L. Forward genetics in *Wolbachia*: regulation of *Wolbachia* proliferation by the amplification and deletion of an addictive genomic island. *PLoS Genet.* 2021;17(6):e1009612. doi 10.1371/journal.pgen.1009612
- Ferree P.M., Frydman H.M., Li J.M., Cao J., Wieschaus E., Sullivan W. *Wolbachia* utilizes host microtubules and Dynein for anterior localization in the *Drosophila* oocyte. *PLoS Pathog.* 2005;1(2):0111-0124. doi 10.1371/journal.ppat.0010014
- Frantz S.I., Small C.M., Cresko W.A., Singh N.D. Ovarian transcriptional response to *Wolbachia* infection in *D. melanogaster* in the context of between-genotype variation in gene expression. *G3.* 2023;13(5):jkad047. doi 10.1093/g3journal/jkad047
- Fronzes R., Christie P.J., Waksman G. The structural biology of type IV secretion systems. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(10):703-714. doi 10.1038/nrmicro2218
- Fry A.J., Rand D.M. *Wolbachia* interactions that determine *Drosophila melanogaster* survival. *Evolution.* 2002;56(10):1976-1981. doi 10.1111/j.0014-3820.2002.tb00123.x
- Fry A.J., Palmer M.R., Rand D.M. Variable fitness effects of *Wolbachia* infection in *Drosophila melanogaster*. *Heredity.* 2004;93(4):379-389. doi 10.1038/sj.hdy.6800514
- Gill A.C., Darby A.C., Makepeace B.L. Iron necessity: the secret of *Wolbachia*'s success? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(10):e3224. doi 10.1371/journal.pntd.0003224
- Gruntenko N.E., Ilinsky Y.Y., Adonyeva N.V., Burdina E.V., Bykov R.A., Menshanov P.N., Rauschenbach I.Y. Various *Wolbachia* genotypes differently influence host *Drosophila* dopamine metabolism and survival under heat stress conditions. *BMC Evol Biol.* 2017;17:252. doi 10.1186/s12862-017-1104-y
- Gruntenko N.E., Karpova E.K., Adonyeva N.V., Andreenkova O.V., Burdina E.V., Ilinsky Y.Y., Bykov R.A., Menshanov P.N., Rauschenbach I.Y. *Drosophila* female fertility and juvenile hormone metabolism depends on the type of *Wolbachia* infection. *J Exp Biol.* 2019;222(Pt. 4):jeb195347. doi 10.1242/jeb.195347
- Gruntenko N.E., Deryuzhenko M.A., Andreenkova O.V., Shishkina O.D., Bobrovskikh M.A., Shatskaya N.V., Vasiliev G.V. *Drosophila melanogaster* transcriptome response to different *Wolbachia* strains. *Int J Mol Sci.* 2023;24(24):17411. doi 10.3390/ijms242417411
- Gu X., Ross P.A., Rodriguez-Andres J., Robinson K.L., Yang Q., Lau M.J., Hoffmann A.A. A wMel *Wolbachia* variant in *Aedes aegypti* from field-collected *Drosophila melanogaster* with increased phenotypic stability under heat stress. *Environ Microbiol.* 2022;24(4):2119-2135. doi 10.1111/1462-2920.15966
- Hargitai D., Kenéz L., Al-Lami M., Szenczi G., Lőrincz P., Juhász G. Autophagy controls *Wolbachia* infection upon bacterial damage and in aging *Drosophila*. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:976882. doi 10.3389/fcell.2022.976882
- He Z., Zheng Y., Yu W.J., Fang Y., Mao B., Wang Y.F. How do *Wolbachia* modify the *Drosophila* ovary? New evidences support the "titration-restitution" model for the mechanisms of *Wolbachia*-induced CI. *BMC Genomics.* 2019;20(1):608. doi 10.1186/s12864-019-5977-6
- Hedges L.M., Brownlie J.C., O'Neill S.L., Johnson K.N. *Wolbachia* and virus protection in insects. *Science.* 2008;322(5902):702. doi 10.1126/science.1162418
- Hertig M., Wolbach S.B. Studies on rickettsia-like micro-organisms in insects. *J Med Res.* 1924;44(3):329-374.7
- Hilgenboecker K., Hammerstein P., Schlattmann P., Telschow A., Werren J.H. How many species are infected with *Wolbachia*? A statistical analysis of current data. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;281(2):215-220. doi 10.1111/j.1574-6968.2008.01110.x
- Hoffmann A.A. Partial cytoplasmic incompatibility between two Australian populations of *Drosophila melanogaster*. *Entomol Exp Appl.* 1988;48(1):61-67. doi 10.1111/j.1570-7458.1988.tb02299.x
- Hoffmann A.A., Montgomery B.L., Popovici J., Iturbe-Ormaetxe I., Johnson P.H., Muzzi F., Greenfield M., Durkan M., Leong Y.S., Dong Y., Cook H., Axford J., Callahan A.G., Kenny N., Omodei C., McGraw E.A., Ryan P.A., Ritchie S.A., Turelli M., O'Neill S.L. Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature.* 2011;476(7361):454-459. doi 10.1038/nature10356
- Ikeya T., Broughton S., Alic N., Grandison R., Partridge L. The endosymbiont *Wolbachia* increases insulin/IGF-like signalling in *Drosophila*. *Proc Biol Sci.* 2009;276(1674):3799-3807. doi 10.1098/rspb.2009.0778
- Ilinsky Y. Coevolution of *Drosophila melanogaster* mtDNA and *Wolbachia* genotypes. *PLoS One.* 2013;8(1):e54373. doi 10.1371/journal.pone.0054373
- Ilinsky Y., Demenkova M., Bykov R., Bugrov A. Narrow genetic diversity of *Wolbachia* symbionts in acrididae grasshopper hosts (Insecta, Orthoptera). *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):853. doi 10.3390/ijms23020853
- Jiménez N.E., Gerdtsen Z.P., Olivera-Nappa Á., Salgado J.C., Conca C. A systems biology approach for studying *Wolbachia* metabolism re-

- veals points of interaction with its host in the context of arboviral infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(8):e0007678. doi 10.1371/journal.pntd.0007678
- Kamtchum-Tatuene J., Makepeace B.L., Benjamin L., Baylis M., Solomon T. The potential role of *Wolbachia* in controlling the transmission of emerging human arboviral infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(1):108-116. doi 10.1097/QCO.0000000000000342
- Karpova E.K., Bobrovskikh M.A., Deryuzhenko M.A., Shishkina O.D., Gruntenko N.E. *Wolbachia* effect on *Drosophila melanogaster* lipid and carbohydrate metabolism. *Insects*. 2023;14(4):357. doi 10.3390/insects14040357
- Kaur R., Shropshire J.D., Cross K.L., Leigh B., Mansueto A.J., Stewart V., Bordenstein S.R., Bordenstein S.R. Living in the endosymbiotic world of *Wolbachia*: a centennial review. *Cell Host Microbe*. 2021;29(6):879-893. doi 10.1016/j.chom.2021.03.006
- Korenskaia A.E., Shishkina O.D., Klimenko A.I., Andreenkova O.V., Bobrovskikh M.A., Shatskaya N.V., Vasiliev G.V., Gruntenko N.E. New *Wolbachia pipientis* genotype increasing heat stress resistance of *Drosophila melanogaster* host is characterized by a large chromosomal inversion. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):16212. doi 10.3390/ijms232416212
- Kremer N., Voronin D., Charif D., Mavingui P., Mollereau B., Vavre F. *Wolbachia* interferes with ferritin expression and iron metabolism in insects. *PLoS Pathog*. 2009;5(10):e1000630. doi 10.1371/journal.ppat.1000630
- Kumar Y., Valdivia R.H. Leading a sheltered life: intracellular pathogens and maintenance of vacuolar compartments. *Cell Host Microbe*. 2009;5(6):593-601. doi 10.1016/j.chom.2009.05.014
- Lassy C.W., Karr T.L. Cytological analysis of fertilization and early embryonic development in incompatible crosses of *Drosophila simulans*. *Mech Dev*. 1996;57(1):47-58. doi 10.1016/0925-4773(96)00527-8
- Laven H. Eradication of *Culex pipiens fatigans* through cytoplasmic incompatibility. *Nature*. 1967;216:383-384. doi 10.1038/216383a0
- LePage D., Bordenstein S.R. *Wolbachia*: can we save lives with a great pandemic? *Trends Parasitol*. 2013;29(8):385-393. doi 10.1016/j.pt.2013.06.003
- LePage D.P., Metcalf J.A., Bordenstein S.R., On J., Perlmutter J.I., Shropshire J.D., Layton E.M., Funkhouser-Jones L.J., Beckmann J.F., Bordenstein S.R. Prophage WO genes recapitulate and enhance *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility. *Nature*. 2017;543(7644):243-247. doi 10.1038/nature21391
- Lindsey A.R.I. Sensing, signaling, and secretion: a review and analysis of systems for regulating host interaction in *Wolbachia*. *Genes (Basel)*. 2020;11(7):813. doi 10.3390/genes11070813
- Lindsey A.R.I., Bhattacharya T., Hardy R.W., Newton I.L.G. *Wolbachia* and virus alter the host transcriptome at the interface of nucleotide metabolism pathways. *mBio*. 2021;12(1):e03472-20. doi 10.1128/mBio.03472-20
- Lo N., Evans T.A. Phylogenetic diversity of the intracellular symbiont *Wolbachia* in termites. *Mol Phylogenet Evol*. 2007;44(1):461-466. doi 10.1016/j.ympev.2006.10.028
- Lo N., Paraskevopoulos C., Bourtzis K., O'Neill S.L., Werren J.H., Bordenstein S.R., Bandi C. Taxonomic status of the intracellular bacterium *Wolbachia pipientis*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2007;57(3):654-657. doi 10.1099/ijs.0.64515-0
- Luck A.N., Slatko B.E., Foster J.M. Removing the needle from the haystack: enrichment of *Wolbachia* endosymbiont transcripts from host nematode RNA by Cappable-seqTM. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173186. doi 10.1371/journal.pone.0173186
- Maistrenko O.M., Serga S.V., Vaiserman A.M., Kozeretska I.A. Longevity-modulating effects of symbiosis: insights from *Drosophila*-*Wolbachia* interaction. *Biogerontology*. 2016;17(5-6):785-803. doi 10.1007/s10522-016-9653-9
- Mateos M., Silva N.O., Ramirez P., Higareda-Alvear V.M., Aramayo R., Erickson J.W. Effect of heritable symbionts on maternally-derived embryo transcripts. *Sci Rep*. 2019;9(1):8847. doi 10.1038/s41598-019-45371-0
- Min K.-T., Benzer S. *Wolbachia*, normally a symbiont of *Drosophila*, can be virulent, causing degeneration and early death. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(20):10792-10796. doi 10.1073/pnas.94.20.10792
- Moreira L.A., Iturbe-Ormaetxe I., Jeffery J.A., Lu G., Pyke A.T., Hedges L.M., Rocha B.C., Hall-Mendelin S., Day A., Riegler M., Hugo L.E., Johnson K.N., Kay B.H., McGraw E.A., van den Hurk A.F., Ryan P.A., O'Neill S.L. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with Dengue, Chikungunya, and *Plasmodium*. *Cell*. 2009;139(7):1268-1278. doi 10.1016/j.cell.2009.11.042
- Moriyama M., Nikoh N., Hosokawa T., Fukatsu T. Riboflavin provisioning underlies *Wolbachia*'s fitness contribution to its insect host. *mBio*. 2015;6(6):e01732-15. doi 10.1128/mBio.01732-15
- Newton I.L.G., Rice D.W. The *Wolbachia* and Hyde symbiont: could *Wolbachia* be a nutritional mutualist? *J Bacteriol*. 2020;202(4):e00589-19. doi 10.1128/JB.00589-19
- Nikoh N., Hosokawa T., Moriyama M., Oshima K., Hattori M., Fukatsu T. Evolutionary origin of insect-*Wolbachia* nutritional mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(28):10257-10262. doi 10.1073/pnas.1409284111
- Nunes M.D.S., Nolte V., Schlötterer C. Nonrandom *Wolbachia* infection status of *Drosophila melanogaster* strains with different mtDNA haplotypes. *Mol Biol Evol*. 2008;25(11):2493-2498. doi 10.1093/molbev/msn199
- O'Neill S.L., Pettigrew M.M., Sinkins S.P., Braig H.R., Andreadis T.G., Tesh R.B. *In vitro* cultivation of *Wolbachia pipientis* in an *Aedes albopictus* cell line. *Insect Mol Biol*. 1997;6(1):33-39. doi 10.1046/j.1365-2583.1997.00157.x
- Ote M., Ueyama M., Yamamoto D. *Wolbachia* protein TomO targets *nanos* mRNA and restores germ stem cells in *Drosophila sex-lethal* mutants. *Curr Biol*. 2016;26(17):2223-2232. doi 10.1016/j.cub.2016.06.054
- Pichon S., Bouchon D., Cordaux R., Chen L., Garrett R.A., Grève P. Conservation of the Type IV secretion system throughout *Wolbachia* evolution. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;385(4):557-562. doi 10.1016/j.bbrc.2009.05.118
- Pietri J.E., DeBruhl H., Sullivan W. The rich somatic life of *Wolbachia*. *Microbiologyopen*. 2016;5(6):923-936. doi 10.1002/mbo3.390
- Poinsot D., Charlat S., Mercot H. On the mechanism of *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility: confronting the models with the facts. *BioEssays*. 2003;25(3):259-265. doi 10.1002/bies.10234
- Porter J., Sullivan W. The cellular lives of *Wolbachia*. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(11):750-766. doi 10.1038/s41579-023-00918-x
- Rice D.W., Sheehan K.B., Newton I.L.G. Large-scale identification of *Wolbachia pipientis* effectors. *Genome Biol Evol*. 2017;9(7):1925-1937. doi 10.1093/gbe/evx139
- Riegler M., Sidhu M., Miller W.J., O'Neill S.L. Evidence for a global *Wolbachia* replacement in *Drosophila melanogaster*. *Curr Biol*. 2005;15(15):1428-1433. doi 10.1016/j.cub.2005.06.069
- Rohrscheib C.E., Bondy E., Josh P., Riegler M., Eyles D., van Swinderen B., Weible M.W., Brownlie J.C. *Wolbachia* influences the production of octopamine and affects *Drosophila* male aggression. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(14):4573-4580. doi 10.1128/AEM.00573-15
- Ros V.I.D., Fleming V.M., Feil E.J., Breeuwer J.A.J. How diverse is the genus *Wolbachia*? Multiple-gene sequencing reveals a putatively new *Wolbachia* supergroup recovered from spider mites (Acari: Tetranychidae). *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(4):1036-1043. doi 10.1128/AEM.01109-08
- Ryan S.L., Saul G.B. 2nd. Post-fertilization effect of incompatibility factors in *Mormoniella*. *Mol Gen Genet*. 1968;103(1):29-36. doi 10.1007/BF00271154
- Sheehan K.B., Martin M., Lesser C.F., Isberg R.R., Newton I.L.G. Identification and characterization of a candidate *Wolbachia pipientis* type IV effector that interacts with the actin cytoskeleton. *mBio*. 2016;7(4):e00622-16. doi 10.1128/mBio.00622-16
- Teixeira L., Ferreira Á., Ashburner M. The bacterial symbiont *Wolbachia* induces resistance to RNA viral infections in *Drosophila me-*

- lanogaster*. *PLoS Biol.* 2008;6(12):2753-2763. doi 10.1371/journal.pbio.1000002
- Truitt A.M., Kapun M., Kaur R., Miller W.J. *Wolbachia* modifies thermal preference in *Drosophila melanogaster*. *Environ Microbiol.* 2019;21(9):3259-3268. doi 10.1111/1462-2920.14347
- Werren J.H. Biology of *Wolbachia*. *Annu Rev Entomol.* 1997;42:587-609. doi 10.1146/annurev.ento.42.1.587
- White P.M., Pietri J.E., Debec A., Russell S., Patel B., Sullivan W. Mechanisms of horizontal cell-to-cell transfer of *Wolbachia* spp. in *Drosophila melanogaster*. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(7):e03425-16. doi 10.1128/AEM.03425-16
- Wu M., Sun L.V., Vamathevan J., Riegler M., Deboy R., Brownlie J.C., McGraw E.A., Martin W., Esser C., Ahmadinejad N., Wiegand C., Madupu R., Beanan M.J., Brinkac L.M., Daugherty S.C., Durkin A.S., Kolonay J.F., Nelson W.C., Mohamoud Y., Lee P., Berry K., Young M.B., Utterback T., Weidman J., Nierman W.C., Paulsen I.T., Nelson K.E., Tettelin H., O'Neill S.L., Eisen J.A. Phylogenomics of the reproductive parasite *Wolbachia pipientis* wMel: a streamlined genome overrun by mobile genetic elements. *PLoS Biol.* 2004;2(3):E69. doi 10.1371/journal.pbio.0020069
- Yu X.-J., Walker D.H. The Order Rickettsiales. In: *The Prokaryotes*. Springer, 2006;493-528. doi 10.1007/0-387-30745-1_20
- Zhang H., Id Z.C., Qiao J., Zhong Z., Pan C. Metabolomics provide new insights into mechanisms of *Wolbachia*-induced paternal defects in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Pathog.* 2021;17(8):e1009859. doi 10.1371/journal.ppat.1009859
- Zhou W., Rousset F., O'Neil S. Phylogeny and PCR-based classification of *Wolbachia* strains using *wsp* gene sequences. *Proc Biol Sci.* 1998;265(1395):509-515. doi 10.1098/rspb.1998.0324
- Zug R., Hammerstein P. Still a host of hosts for *Wolbachia*: analysis of recent data suggests that 40 % of terrestrial arthropod species are infected. *PLoS One.* 2012;7(6):e38544. doi 10.1371/journal.pone.0038544
- Zug R., Hammerstein P. *Wolbachia* and the insect immune system: what reactive oxygen species can tell us about the mechanisms of *Wolbachia*-host interactions. *Front Microbiol.* 2015;6:1201. doi 10.3389/fmicb.2015.01201

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 20.11.2024. После доработки 25.12.2024. Принята к публикации 25.12.2024.