

# История открытий на дрозофиле – этапы развития генетики

Н.Н. Юрченко<sup>1</sup>, А.В. Иванников<sup>1</sup>, И.К. Захаров<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Экспериментальная генетика дрозофилы ведет свое начало с обнаружения Т.Х. Морганом в 1910 г. сцепленной с полом мутации «белые глаза» – *white*. С этого началось преобразование «наследственных факторов» Г.И. Менделя в более конкретные, но от этого не менее таинственные, «гены» В.Л. Иогансена. Благодаря своим биологическим характеристикам дрозофила оказалась универсальным модельным объектом исследований среди эукариот в исследованиях по генетике, эмбриологии, морфологии, физиологии, молекулярной и клеточной биологии. В сущности история открытий на видах рода *Drosophila* отражает основные этапы развития генетики. Результаты изучения дрозофилы заложили основы представлений генетики о природе гена, генетического сцепления, сегрегации хромосом при митозе и мейозе, механизмов мутагенеза и рекомбинации, генетической нестабильности и о мобильных генетических элементах, о закономерностях онтогенеза и генетики индивидуального развития, микроэволюционных процессов в популяциях. В работе рассмотрены этапы и ключевые моменты развития генетики на примерах американской и русской генетических школ. Для американской генетики был характерен «редукционизм», в то время как для русской генетики присущ «космизм»: через процессы микроэволюции в природных популяциях дрозофилы стремление понять закономерности макроэволюции. Благодаря простоте формально-генетического изучения в сочетании с существующей гомологией по генам-ортологам и по фундаментальным метаболическим путям эукариот, исследования на дрозофиле стали полигоном для испытания новых генетических методов и продолжают оказывать значительное влияние на биомедицинские исследования. Обозначены некоторые из приоритетных направлений в современных исследованиях, проводимых на дрозофиле.

Ключевые слова: *Drosophila melanogaster*, ген, генетика, мутации, мутагенез, хромосомная теория наследственности, дупликация, транслокация, кроссинговер, эффект положения, дозовая компенсация, нестабильность генома, мобильные генетические элементы, популяция, эволюция, Т.Х. Морган, А.Г. Стертевант, К. Бриджес, Г. Меллер, С.С. Четвериков, Н.П. Дубинин, Ф.Г. Доб(р)жанский, редукционизм, русский космизм.

## КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Юрченко Н.Н., Иванников А.В., Захаров И.К. История открытий на дрозофиле – этапы развития генетики. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(1):39-49.

## HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Yurchenko N.N., Ivannikov A.V., Zakharov I.K. The history of drosophila studies: steps in the development of genetics. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektzii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(1):39-49.

УДК 575.1:575.8:575.17:576.316  
Поступила в редакцию 05.02.2015 г.  
Принята к публикации 26.02.2015 г.  
© АВТОРЫ, 2015

 e-mail: yurchen@bionet.nsc.ru

## The history of *Drosophila* studies: steps in the development of genetics

N.N. Yurchenko<sup>1</sup>, A.V. Ivannikov<sup>1</sup>, I.K. Zakharov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia, <sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Experimental genetic studies of *Drosophila* were initiated by T.H. Morgan in 1910, when he discovered the sex-linked white-eyed mutation, *white*. This discovery commenced the transformation of Mendel's "hereditary factors" to more specific but no less enigmatic W.L. Johanssen's "genes". Owing to *Drosophila*'s biologic features, it became a universal eukaryotic model for genetic, embryological, morphological, physiological, molecular, and cellular studies. Actually, the history of discoveries done on *Drosophila* species reflects the course of genetics development. That was *Drosophila* studies to lay foundation for genetic notions of the nature of genes, genetic linkage, mitotic and meiotic chromosome segregation, mechanisms governing mutagenesis and recombination, genetic instability, mobile genetic elements, regularities and genetics of individual development, and microevolutionary processes in populations. The paper considers steps and milestones of genetics development by examples of the American and Russian genetic schools. The American genetics was characterized by "reductionism", whereas the Russian genetics was inclined to "cosmism", where emphasis was placed on the understanding of macroevolutionary processes. *Drosophila* has become a test ground to try new genetic methods, and its studies contribute much to biomedical science. The paper outlines several top priority fields in modern *Drosophila* studies.

Key words: *Drosophila melanogaster*, gene, genetics, mutations, mutagenesis, chromosome theory of heredity, duplications, translocations, crossover, positional effect, dose compensation, genome instability, mobile genetic elements, population, evolution, T.H. Morgan, A.G. Sturtevant, C.B. Bridges, H.J. Meller, S.S. Chetverikov, N.P. Dubinin, T.G. Dobzhansky, reductionism, Russian cosmism.

**Н**а протяжении более чем века *Drosophila melanogaster* занимает центральное место в генетических исследованиях, она была и остается главным модельным объектом в экспериментальной биологии. История открытий на дрозофиле – это, по сути, концентрированная история генетики, ее основных этапов развития. Разумеется, генетика конечной целью своего приложения видит человека, но в силу биологических и, прежде всего этических, ограничений человек не может рассматриваться объектом генетического эксперимента начиная с организменного уровня, не говоря уже о популяционном и эволюционном уровнях. Отметим, что без генетических знаний невозможно понять фундаментальные основы функционирования как отдельного индивидуума, так и человеческого сообщества в целом, необходимые для фундаментальной медицины и, следовательно, для сохранения генетического здоровья нации.

Исследования на дрозофиле заложили основы представлений генетики о природе гена, генетического сцепления, сегрегации хромосом при митозе и мейозе, механизмов мутагенеза и рекомбинации, генетической нестабильности и микроэволюционных процессов в популяциях. Эти исследования проводились учеными, которые жили, творили и делали открытия в определенном социокультурном окружении и испытывали все превратности судьбы: взлеты и падения, и когда из строя выбивали одних, ошельмованных и затравленных, то на их место неизменно вставали новые Прометеи, чтобы дальше нести факел научной истины и прогресса.

### Школа Т.Х. Моргана

Обнаруженная Томасом Хантом Морганом мутация «белые глаза» – *white* положила начало экспериментальной генетике дрозофилы (Morgan, 1910). Им было показано, что мутантный ген находится в X-хромосоме. Это первая статья по генетике локуса *white*, изучение которого в течение более века дарит генетике множество открытий (Юрченко, Голубовский, 1988). В пионерской работе Моргана 1910 г. была осуществлена первая в истории генетики локализация реального гена на конкретной хромосоме. С этого началось преобразование довольно абстрактных и гипотетических наследственных факторов Г.И. Менделя в более конкретные, но от этого не менее таинственные «гены» В.Л. Иогансена (Morgan, 1909). Результаты анализа потомков от скрещивания белоглазого самца с красноглазыми самками привели Т.Х. Моргана к выводу, что наследование признака белого цвета глаз можно объяснить типичной мейотической сегрегацией половых хромосом, наблюдаемой в световом микроскопе. Это явилось первым конкретным доказательством ведущей роли хромосом в наследственности, как это уже теоретически предвидели почти за 10 лет до этого У. Саттон и Т. Бовери – творцы хромосомной теории наследственности (Green, 1996, 2010).

К 1913 г. Т.Х. Морганом был обнаружен уже целый ряд мутаций дрозофилы, приводящих к измененной окраске глаза и морфологии крыла. Открытые им следующие пять мутаций оказались также сцеплены с полом. Одна из них, *eosin eye color*, не отделялась рекомбинацией от гена *white*, т. е. была его аллелем; другие удалось отделить от гена *white* рекомбинацией.

А.Г. Стертевант, студент, а впоследствии аспирант Т.Х. Моргана, используя частоту рекомбинации в качестве меры генетического расстояния, построил линейную генетическую карту 6 сцепленных с полом мутаций (Sturtevant, 1913). Верность порядка генетически картированных генов была подтверждена после того, как были вовлечены в цитологический анализ политенные хромосомы дрозофилы – своеобразный «подарок исследователям», преподнесенный природой. Им же были открыты явления супрессии в 1920 г. и эффекта положения гена в 1925 г., а также влияние инверсий на кроссинговер в 1926 г. Он также внес огромный вклад в исследования по систематике и сравнительной цитогенетике видов рода *Drosophila*.

Первый номер журнала «Genetics» за 1916 г. открывался статьей «Нерасхождение как доказательство хромосомной теории наследственности» еще одного студента Т.Х. Моргана – К. Бриджеса (Bridges, 1916). В этой работе Бриджес представил цитологические доказательства того, почему в скрещивании белоглазых самок с красноглазыми самцами наряду с обычным появлением в потомстве красноглазых самок и белоглазых самцов наблюдались редкие случаи выщепления белоглазых самок и красноглазых самцов. Как оказалось, такие исключения были связаны с редкими случаями нерасхождения двух X-хромосом у белоглазых самок во время мейоза, что приводит к образованию яйцеклетки с двумя X-хромосомами, которая при оплодотворении отцовским Y-несущим спермием приводит к образованию XXY-самок. И, наоборот, если обе X-хромосомы случайно попали в полярное тело, то образуется яйцеклетка без X-хромосом, которая при оплодотворении спермием с X-хромосомой приведет к образованию красноглазых патрилинейных самцов X0. Позднее К. Бриджесом было показано, что нерасхождение хромосом не является уникальным явлением для X-хромосом: оно также присуще небольшой хромосоме 4 (Bridges, 1921).

В пионерских работах Т.Х. Моргана, А.Г. Стертеванта, Г. Меллера и К. Бриджеса были заложены основы классической генетики (Morgan et al., 1915). В 1927–1931 гг. Т.Х. Морган избирают президентом Национальной академии наук США. Он был также избран председателем Шестого международного генетического конгресса в Итаке (США, штат Нью-Йорк) в 1932 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине «За открытия, связанные с ролью хромосом в наследственности» ему была присуждена в 1933 г. (Морган, 1968). Особо отметим, что Т.Х. Морган был избран иностранным членом-корреспон-

дентом Российской академии наук в 1923 г. и иностранным почетным членом Академии наук СССР в 1932 г.

Другой выдающийся ученик Т.Х. Моргана – Герман Мёллер – был непосредственно связан с советской генетикой. Впервые в Россию Мёллер приезжал еще в 1922 г. по личному приглашению Николая Ивановича Вавилова. В 1932 г. из-за финансовых затруднений после краха фондового рынка он даже пытался покончить жизнь самоубийством. В 1933 г. Г. Мёллер с женой и сыном приехал в Ленинград. С собой в Институт генетики он привез не только оборудование, необходимое для своей работы, но и, что особенно ценно, – коллекцию дрозофил, которая насчитывала около 250 линий. В 1934 г. Институт генетики переехал в Москву. В Советском Союзе Г. Мёллер с 1934 по 1938 г. руководил большой и успешной лабораторией проблем гена и мутагенеза Института генетики АН СССР. В 1933 г. он был избран членом-корреспондентом АН СССР. После того как И.В. Сталин прочитал перевод его книги «Выход из мрака» (*Out of the Night*) по еврейской и она ему не понравилась, по совету Н.И. Вавилова Г. Мёллер покинул Советский Союз. В знак протеста против преследования генетики в СССР в сентябре 1948 г. Мёллер направил в адрес Академии наук СССР письмо с отказом от звания члена-корреспондента АН СССР. В январе 1949 г. он был лишен звания, однако через 40 лет, в 1990 г., звание было восстановлено. За работы в области мутагенного действия рентгеновских лучей Г. Мёллеру была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за 1946 г. (Мёллер, 1968).

### Феодосий Добржанский и школа популяционной генетики в США

Счастливо сложилась научная судьба Феодосия Григорьевича Добржанского. Ученик Ю.А. Филипченко, яркий представитель ленинградской генетической школы и отечественной популяционной биологии, впитавший в себя русский эволюционизм, он по праву занимает место в ряду классиков генетики и эволюционной биологии (Голубовский, 2000б). В 1927 г. Ю.А. Филипченко воспользовался случаем (была выделена Рокфеллеровская стипендия) послать своего аспиранта Ф. Добржанского на стажировку в США в лабораторию Т.Х. Моргана (до 1929 г. лаборатория была в Колумбийском университете (Нью-Йорк), а с 1929 г. она переезжает в Калифорнию). Лаборатория Моргана в конце 1920-х–начале 1930-х годов становится мировым центром притяжения генетиков. Кроме Добржанского, в лаборатории Моргана проходили стажировку или ее посещали и другие генетики из СССР – М.С. Навашин, Г.Д. Карпеченко и А.Р. Жебрак. В период 1927–1929 гг. на стажировку в Калифорнийский университет в Беркли (США) по приглашению Э. Бэбкока – убежденного сторонника Моргана, был командирован М.С. Навашин (Babcock, Navashin, 1930). С октября 1929 г. по февраль 1931 г. в качестве рокфеллеровского стипендиата в лаборатории

Э.Б. Бэбкока работал Г.Д. Карпеченко (Вишнякова, Гончаров, 2009). В 1930–1931 гг. в Колумбийском университете у Л. Денна в Калифорнийском технологическом институте и у Т.Г. Моргана стажировался А.Р. Жебрак. В 1928 г. Ф.Г. Добржанский принимает решение остаться работать в США (У истоков академической генетики..., 2002). Здесь он создает собственную научную школу популяционной и эволюционной генетики. В своих популяционных исследованиях Добржанский стал широко использовать сравнительный анализ рисунка дисков (по сути – порядка генов и генных комплексов) гигантских политенных хромосом дрозофилы. Его научное мировоззрение и развернутые им и его многочисленными учениками экспериментальные работы в области популяционной и эволюционной биологии по генетике природных популяций легли в основание и способствовали развитию и укреплению синтетической теории эволюции. Его труд «Genetics and Origin of Species» (Dobzhansky, 1937) вместе с работами выдающихся эволюционистов – ботаника Ледьярда Стеббинса и зоолога Эрнста Майра (Stebbins, 1950; Майр, 1947) – обобщили и показали возможность приложения популяционно-генетических данных к решению проблем видообразования.

Известное крылатое высказывание «Nothing in biology makes sense except in the light of evolution» (Dobzhansky, 1973) продолжает оставаться руководящим принципом для исследователей современной биологии всех уровней.

### Московская школа эволюционной генетики

Если для американской генетики был характерен «редукционизм», то для русской генетики был характерен «космизм», т. е. попытка через популяционную генетику дрозофилы понять закономерности эволюционных процессов (Бабков, 1985; Музрукова, 2002).

Николаем Константиновичем Кольцовым была организована Лаборатория генетики на базе Института экспериментальной биологии под руководством Сергея Сергеевича Четверикова, имеющего первоначальную квалификацию систематика-натуралиста и морфолога. В 1925–1926 гг. проводилось первое в мире широкомасштабное экспериментальное исследование насыщенности природных популяций дрозофилы наследственными изменениями – мутациями. Наряду с С.С. Четвериковым и его женой А.И. Четвериковой в этой работе участвовало 10 его ближайших учеников и сотрудников, входивших в состав лаборатории генетики: Б.Л. Астауров, Е.И. Балкашина, Н.К. Беляев, С.М. Гершензон, А.Н. Промптов, П.Ф. Рокицкий, Д.Д. Ромашов, Н.В. Тимофеев-Ресовский, Е.А. Тимофеева-Ресовская, С.Р. Царапкин (Бабков, 1985; Фандо, 2005).

В 1926 г. в «Журнале экспериментальной биологии» С.С. Четвериков опубликовал статью «О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения совре-

менной генетики». Она ознаменовала новый подход к теории Ч. Дарвина, который в своих эволюционных построениях опирался на понятие приспособленности. Вид рассматривается как совокупность особей, наделенных различной приспособленностью, эта приспособленность наследуется, а благодаря действию естественного отбора выживают и дают определяющий вклад в следующее поколение наиболее приспособленные особи. В этом и состоит механизм эволюции по Дарвину. Однако экспериментальная проверка этого умозрительно-логического построения невозможна по ряду причин. Прежде всего, нельзя непосредственно измерить величину приспособленности конкретных особей в популяции. Это затруднение было преодолено с развитием математических моделей эволюции С. Райтом, Дж.Б. Холдейном и Р. Фишером. Представителям английской биометрической школы Карла Пирсона удалось показать, что в природных популяциях на самом деле наблюдается варьирование по любому морфометрическому признаку, но при этом количественный анализ не привел к вскрытию механизма наследования. Характеристики признаков потомков, полученных в скрещиваниях крайних вариантов, сводятся к среднепопуляционным. Наследственность как бы «разбавляется» – закон регрессии или кошмар Дженкинса. А если теория Ч. Дарвина верна, то необходимо было показать, что особи в популяции имеют разную наследуемую приспособленность. С.С. Четвериков обошел эти, казалось бы, непреодолимые преграды: им было экспериментально показано, что популяции «насыщены» гетерозиготными особями по всему спектру морфологических признаков. Следовательно, этот вывод можно экстраполировать и на такой комплексный признак, как приспособленность. И, наконец, если возможно создать гомозиготные линии с устойчивым наследованием морфологических признаков по менделевскому типу наследования, то по аналогии также может наследоваться и приспособленность.

Первые генетики не придавали особого значения наличию генетической вариации во всех без исключения линиях живых организмов. В.Л. Иогансен выдвинул теорию «чистых линий», в которых, по определению, не возможен отбор/селекция. Но дело в том, что ничто не может остановить спонтанный мутационный процесс, поэтому создание идеальной чистой линии невозможно – в любой линии неизбежно накапливаются в том числе и невидимые в гетерозиготном состоянии рецессивные мутации. С открытием же индуцированного мутагена – радиационного, химического, а после обнаружения мобильных генетических элементов – инсерционного мутагена стали понятны причины, почему мутабельность может увеличиваться значительно, а в последнем случае и направленно (Muller, 1930, 1932; Green, 1988; Рапопорт, 1993; Иосиф Абрамович Рапопорт ..., 2001).

С.С. Четвериковым была создана оригинальная научная школа популяционной и эволюционной генетики.

Им были найдены мотивирующие сотрудников методы общения в неформальной, непринужденной атмосфере, так называемые СООРЫ («современные оранжереи»). Прием новых членов СООРа требовал согласия всех членов семинара. Во второй половине 1920-х гг. члены СООРа опубликовали ряд оригинальных генетических работ, выполненных преимущественно на дрозофиле, которые публиковались главным образом в «Журнале экспериментальной биологии» и частично за рубежом, в Германии.

Весной 1924 г. началась «показательная травля» С.С. Четверикова на собраниях в Институте экспериментальной биологии и в Московском университете. В центральной печати в сатирическом журнале «Чудак» от 24 апреля 1929 г. был помещен фельетон, осуждающий С.С. Четверикова, а 31 июля в газете «Комсомольская правда» была напечатана подборка статей под общим заголовком «Классовый враг в научных институтах», в которых под подозрение брались СООРЫ, которые газета пренебрежительно обозвала «Союз орущих». В заключение высказывалось недвусмысленное требование к Наркомздраву об изгнании Четверикова из Института. Вся эта кампания завершилась арестом С.С. Четверикова, почти двухмесячным заключением в Бутырской тюрьме и последующей административной ссылкой его в Свердловск на 3 года. В результате травли, ареста и ссылки руководителя коллектив лаборатории распался. При этом многие из начатых исследований остались незавершенными, а некоторые из подготовленных к печати рукописей были безвозвратно утрачены. Когда летом 1935 г. истек срок ограничения для Четверикова права свободного выбора местожительства, открылась возможность пригласить его на биологический факультет Горьковского госуниверситета, в котором в 1932 г. была организована кафедра генетики. Эту кафедру временно возглавляла доцент Зоя Софроньевна Никоро, которая при поддержке декана биологического факультета И.И. Пузанова обратилась к С.С. Четверикову с предложением возглавить кафедру генетики (Никоро, 2005). После августовской сессии ВАСХНИЛ 1948 г. и постановления о перестройке преподавания биологических наук в духе ее решений Приказом Министерства высшего образования СССР от 23 августа 1948 г. № 1208 «О состоянии преподавания биологических дисциплин в университетах и о мерах по укреплению биологических факультетов квалифицированными кадрами биологов-мичуринцев» С.С. Четвериков был освобожден от работы с формулировкой «как проводивший активную борьбу против мичуринцев и мичуринского учения и не обеспечивший воспитания советской молодежи в духе передовой мичуринской биологии». С.С. Четвериков был вынужден покинуть университет, не считая возможным отказаться от своих научных воззрений. Трагически сложилась и судьба многих его учеников. Но самая тяжелая потеря для отечественной биологической науки заключалась



в том, что были запрещены и на десятилетия преданы забвению его замечательные работы 1920-х гг., положившие начало двум новым научным направлениям – популяционной и эволюционной генетике.

Категорически нельзя согласиться с высказываемыми в последнее время утверждениями «ревизорами истории советской генетики» и тиражируемыми средствами массовой информации – печатными изданиями, радио и телевидением, что трагические судьбы генетиков в период лысенковщины в биологии в СССР есть всего лишь «частные трагедии».

И все же на протяжении развития мировой генетики виды рода *Drosophila* были и остаются ключевыми модельными объектами для исследования в области общей и молекулярной генетики, генетики популяций, молекулярных и хромосомных основ видообразования и эволюции. Здесь же отметим только некоторые из биологических достоинств дрозофилы, позволившие использовать ее в качестве генетического объекта: эукариотический организм с коротким циклом развития; не-общественное насекомое; удобен для контролируемого скрещивания; достаточно прост и дешев при разведении в лабораторных условиях; малое число хромосом и наличие политенных хромосом; хорошая генетическая изученность; выделены и поддерживаются в фондах множество мутаций и линий; наличие многочисленных видов рода *Drosophila*, занимающих различные экологические ниши (от узкоспециализированных эндемиков до синантропных видов *D. melanogaster*, *D. mercatorum*, которые имеют обширный ареал).

Исследования в области популяционной генетики, заложенные С.С. Четвериковым в Кольцовском институте, были продолжены под руководством Николая Петровича Дубинина. Областью научных интересов Н.П. Дубинина были общая и эволюционная генетика, цитогенетика. Им были организованы и выполнены экспериментальные и теоретические работы в области популяционной генетики. В серии экспериментальных работ было показано наличие в популяциях дрозофил генетического груза – летальных и сублетальных мутаций. Н.П. Дубинину и Д.Д. Ромашову принадлежит описание такого основополагающего понятия в популяционной генетике, как генетико-автоматические процессы или дрейф генов. Вместе с А.С. Серебровским в работах по ступенчатому аллеломорфизму гена *scute* были показаны «делимость» гена и явление комплементарности. Им был опубликован ряд важных научных работ по структуре и функциям хромосом. В частности, в классическую мировую науку вошли работы Н.П. Дубинина и В.В. Хвостовой по цитологическому анализу эффекта положения на уникальной модели *cubitus interruptus D. melanogaster*. При транслокациях самой маленькой хромосомы 4 на аутосомы или X-хромосомы наблюдалось изменение характера фенотипического проявления признака в зависимости от места транслокации – активный или

инертный район (Дубинин, Хвостова, 1935; Хвостова, 1939; Эффект положения ..., 1992). Создание атомной бомбы потребовало разработок в области влияния радиационного излучения на наследственность, и Дубинин активно включился в работы по радиационной генетике. С началом активного освоения космоса в СССР – запуском летательных аппаратов – Н.П. Дубинин стоял у истоков космической генетики (Дубинин, 1966).

В 1957 г. Н.П. Дубинин, являясь авторитетнейшим ученым и неформальным лидером советских генетиков, был основателем, назначен и избран директором-организатором Института цитологии и генетики Сибирского отделения АН СССР в Новосибирске. Института, положившего начало возрождению генетики в СССР после ее фактической ликвидации в период лысенковщины в советской биологической науке и образовании. Института, в котором были заложены и получили свое развитие многие направления генетики. ИЦиГ СО РАН до сих пор остается самым крупным академическим институтом биологического профиля. Директором ИЦиГ СО АН СССР Н.П. Дубинин был до конца 1959 г. Однако по личному указанию Н.С. Хрущева он был снят с этой должности. Это был удар, который Н.П. Дубинину предстояло пережить. Ему представилась возможность в 1966 г. основать еще один институт – Институт общей генетики АН СССР.

В ИЦиГ СО АН СССР Н.П. Дубинин пригласил ряд видных генетиков – А.Н. Луткова, Ю.П. Мирюту, Р.П. Мартынову и в их числе и генетиков-дрозофилистов – Ю.Я. Керкиса и З.С. Никоро (которые, однако, в Новосибирске с дрозофилой уже не работали). В последующие годы по приглашению директора ИЦиГ СО АН СССР Д.К. Беляева в Институт приехали Р.Л. Берг и В.В. Хвостова. Р.Л. Берг работала под руководством Г. Меллера во время обучения в ЛГУ. В Новосибирске Р.Л. Берг организовала лабораторию генетики популяций (Колосова и др., 2003). При исследовании природных популяций *Drosophila melanogaster* Р.Л. Берг и другими представителями советской школы популяционной генетики также было показано, что мутационный процесс в них не равномерен: при изучении в течение длительного периода времени динамики частоты видимых мутаций и мутационного процесса в природных популяциях *Drosophila melanogaster* были обнаружены периоды всплеск мутабельности и повышенной концентрации по ряду сцепленных с полом генов *yellow*, *white* и *singed*, а выделяемые при этом аллели этих генов были нестабильны, что указывало на их инсерционную природу (Берг и др., 1941; Гершензон, 1941; Дусеева, 1948; Берг, 1961; Иванов, Голубовский, 1977; Golubovsky et al., 1977; Захаров, Голубовский, 1985; Голубовский и др., 1987). В настоящее время активно высказывается гипотеза о возможности горизонтального межвидового переноса мобильных элементов *P* и *hobo*, которые распространились в инфицированных ими природных

популяциях и привели к ген-специфическим вспышкам мутабельности (Blackman, Gelbart, 1989; O’Hare et al., 1998; Zakharov et al., 2010). Так, при анализе мутации *singed-weak* В. Энгельсом было показано, что ее нестабильные свойства обусловлены внедрением *P*-элемента, который распространился в американских популяциях *Drosophila melanogaster* сравнительно недавно и способен вызывать гибридный дисгенез (Berg et al., 1980; Engels, 1989). Если эти данные экстраполировать на популяцию человека, то, возможно, вирусные инфекционные болезни или смещение геномов, происходящие при переселении народов, приводят к вспышке мутабельности и в популяциях человека (Berg, 1982).

При исследованиях на дрозофиле впервые был обнаружен ряд важных результатов о природе наследования генов и генетических феноменов. Ниже рассмотрим некоторые из них.

### Гетерохроматин и эффект положения

Г. Меллер в своем докладе по мутагенезу, индуцированному рентгеновским облучением, отмечал, что радиационные мутации ничем не отличались от мутаций спонтанного происхождения за одним исключением: появлением варьирующих по окраске или пятнистых фасеточных глаз *Drosophila melanogaster* с геном *white* (Muller, 1930). Цитологический анализ показал, что такое варьирование окраски глаза было неизменно связано с образованием хромосомных инверсий или транслокаций, при которых нормальный по фенотипу ген *white* был либо перемещен при образовании инверсии в X-хромосоме в район центромерного гетерохроматина, либо транслоцирован на аутосому. А. Гриффин и В. Стоун при облучении X–IV-транслокации аллеля *white-mottled-5* ( $w^{m-5}$ ) обнаружили фенотипическую реверсию к нормальному состоянию –  $w^+$ . Оказалось, что причиной фенотипической реверсии послужило образование новой транслокации, при которой ген *white* оказался перемещен из гетерохроматинового района в эухроматиновый (Griffen, Stone, 1940). В другом эксперименте Б. Джадд с помощью рекомбинации перенес аллель *white*<sup>m258-21</sup> из транслоцированной X-хромосомы гетерозиготных самок T(1,4)<sub>w<sup>m258-21</sup>/w<sup>+</sup></sub> (т. е. из гетерохроматинового окружения) в хромосому с обычной последовательностью генов и таким образом восстановил нормальный фенотип (Judd, 1955).

Наконец, Е. Новицкий при анализе хроматин-ассоциированной инверсии *roughest-3* (*rst*<sup>3</sup>) в X-хромосоме получил точную реинверсию (восстановление нормального фенотипа) при рентгеновском облучении самок дрозофилы, гетерозиготных по нормальной X-хромосоме и хромосоме с инверсией (Novitski, 1961).

В целом эти эксперименты показали, что функция/экспрессия нормального гена может изменяться при его переносе к гетерохроматиновому району без нарушения физической целостности гена.

### Дозовая компенсация

У дрозофилы почти не наблюдается фенотипического различия между самками с двумя копиями сцепленных с полом мутантных генов и самцами только с одной такой копией. Г. Меллер ввел в генетику термин «дозовая компенсация» для описания этого феномена (Muller, 1932). Дозовая компенсация характерна для подавляющего большинства сцепленных с полом мутаций. Однако существует одно исключение: цвет глаз гомозиготных самок *white-apricot* ( $w^a/w^a$ ) не отличается от гемизиготных самцов  $w^a/Y$ , тогда как цвет глаз гомозиготных *white-eosin*-самок ( $w^e/w^e$ ) заметно темнее, чем цвет глаз самцов  $w^e/Y$ . Это фенотипическое отличие распространяется на самок с делецией по гену *white*. Так, самки  $w^a/w^{\text{deletion}}$  и  $w^a/w^a$  фенотипически идентичны, в то время как у самок  $w^e/w^{\text{deletion}}$  цвет глаз заметно светлее, чем у самок  $w^e/w^e$ . Эта разница коррелирует с внутригенным картированием:  $w^a$  и другие аллели гена *white* с дозовой компенсацией картируются в одном сайте карты, а  $w^e$  и все другие некомпенсируемые мутации – в другом сайте (Green, 1959). Согласно современным представлениям, дозовая компенсация связана с удвоенной транскрипционной активностью у самцов по сравнению с уровнем активности у самок.

### Мобильные генетические элементы

Барбара МакКлинток сделала одно из самых неожиданных открытий XX века в генетике – открытие ДНК-контролирующих элементов у кукурузы, получивших впоследствии название «мобильные генетические элементы», или «транспозоны» (McClintock, 1950). Имея в своем арсенале исключительно гибридологические и цитологические методы, она показала, что в линиях кукурузы с фенотипически нестабильными мутациями образуются хромосомные aberrации – мосты и транслокации в мейозе. Этот феномен мог бы быть объяснен как эффект положения гена, наблюдаемый у дрозофилы, – перенос гена окраски зерен початка из эухроматина в гетерохроматиновую область, что приводит к пятнистости зерен (а у дрозофилы – к мозаичности окраски фасеток глаза). Однако Б. МакКлинток была выдвинута непостижимая, если не сказать сумасшедшая, для того времени гипотеза о существовании и способности перемещаться из одного хромосомного сайта в другой гипотетических контролирующих элементов.

На протяжении почти двух десятилетий существование мобильных генетических элементов у кукурузы так и оставалось уникальной, не вызывающей ничего, кроме скептицизма, гипотезой. Судьбы признания, вернее было бы сказать, непризнания в течение нескольких десятилетий двух величайших открытий в биологии – законов наследственности Г. Менделя и генетической нестабильности Б. МакКлинток – оказались поразительным образом сходными (Fedoroff, 1989; Голубовский, 2000а, 2001, 2011).

Впервые нестабильные мутации *miniature wing* были обнаружены М. Демереком у *Drosophila virilis* в 1930-х годах (Demerec, 1929, 1941). Однако феномен генетической нестабильности многие десятилетия воспринимался генетиками как курьез неравномерности скорости спонтанного мутационного процесса, а механизм генетической нестабильности так и остался бы непонятым!

Однако в 1965 г. М. Грин обнаружил нестабильные мутации в гене *white* у *D. melanogaster* (Green, 1967). Это открытие было сделано в эксперименте по определению частоты реверсии мутации *white-ivory* ( $w^i$ ) при рентгеновском облучении. При этом происходила реверсия от  $w^i$  к  $w^+$  и была найдена одна самка, фенотип которой представлял собой частичную реверсию, т. е. цвет ее глаз был темнее, чем у  $w^i$ , но отличался от нормального фенотипа. Этот частичный ревертант получил обозначение *white-crimson* ( $w^c$ ). Эта исключительная самка была со сцепленными X-хромосомами: содержала одну  $w^c$ - и одну  $w^i$  – X-хромосомы. При кроссинговере среди потомства этой самки были получены гомозиготные самки по  $w^c$ . При анализе потомства  $w^c/w^c$  были найдены несколько самок с неожиданным фенотипом:  $w^+$  и  $w^i$ . Эти самки содержали маркерный ген, что исключало случайное загрязнение линии и доказывало их происхождение от исходной линии. Сцепленные X-хромосомы были разъединены, и была получена линия, гомозиготная по  $w^c$ , со свободными X-хромосомами. Эти гомозиготные самки так же, как и  $w^c$ -самцы, оказались мутационно нестабильными, что приводило к образованию как  $w^i$ , так и нормального по фенотипу потомства. Кроме того, у  $w^c$ -самок с низкой частотой происходило спонтанное образование двух классов неперекрывающихся делеций: с началом в локусе *white* и распространением вправо или влево от него. Аналогично делеции такого же типа индуцировались и контролирующими элементами у кукурузы в исследованиях Б. МакКлинтон. Кроме того, были обнаружены транспозиции аллеля  $w^c$  из X-хромосомы на хромосому 3 (Green, 1969). На основании этих данных был сделан вывод, что нестабильность аллеля  $w^c$  вызывается тем же фактором, который первоначально был внедрен в аллель  $w^i$ , подобным контролирующим элементам у кукурузы. При использовании методов молекулярной биологии была доказана правильность этого предположения (Collins, Rubin, 1982): причиной наблюдаемой генетической нестабильности является последовательность так называемой «foldback»-ДНК в составе локуса  $w^i$ . Вслед за этой работой последовал «взрыв» исследований по генетической нестабильности, в которых было обнаружено, что геном *D. melanogaster*, как, впрочем, и геномы других видов животных и растений, содержит широкий спектр различных классов мобильных генетических элементов, на долю которых приходится значительная часть генома (Ананьев, 1984; Mobile DNA, 1989).

### Тандемные дупликации и неравный кроссинговер

Мутация *Bar* (*B*) – полосковидные глаза, найденная в 1912 г. у *Drosophila melanogaster*, является широко используемым доминантным маркером X-хромосомы и включена в целый ряд балансерных линий. Вначале она привлекала внимание исследователей из-за варьирования экспрессии в ответ на изменение температуры окружающей среды. Ее замечательным свойством было и то, что она спонтанно либо ревертировала к нормальному фенотипу, либо мутировала к состоянию/аллелю с более выраженным мутантным фенотипическим проявлением – *ultra Bar* ( $B^u$ ). Выяснение механизма мутирования *Bar* принадлежит А. Стертеванту (Sturtevant, 1925). Он заметил, что прямое и обратное мутирование *Bar* происходит только у гомозиготных *Bar*-самок, но никогда не бывает у гемизиготных *Bar*-самцов. Так как мейотический кроссинговер происходит только у самок дрозофилы и отсутствует у самцов, то из этого логически вытекало, что мутирование *Bar* может быть связано с обменом материала между X-хромосомами в мейозе. Действительно, в классических экспериментах, которые часто цитируются в учебниках по генетике, А. Стертевант, используя фланкирующие маркеры для обнаружения кроссинговера у гомозиготных по *Bar* самок, показал, что мутирование *Bar* сопровождалось и обменом маркерами. Поскольку мутирование происходит у гомозиготных *Bar*-самок, он пришел к заключению, что *Bar* не является «точковой» мутацией, а представляет собой протяженную тандемную дупликацию; мутация  $B^u$  является трипликацией, а реципрокная к ней  $B^+$  – нормальная последовательность X-хромосомы. С наступлением эры цитологии политеменных хромосом выводы А. Стертеванта были подтверждены цитологически независимо друг от друга К. Бриджесом и Г.Дж. Меллером, которые показали, что в линии *Bar* сегмент X-хромосомы, включающий район 16A1-7 политеменной хромосомы, действительно тандемно повторен (Bridges, 1936; Меллер и др., 1936). При этом механизм, по которому спонтанно возникала мутация *Bar*, оставался загадочным. В то время еще не были найдены аналогичные случаи такого феномена. Разрешение этой загадки крылось в особенностях тонкой генетической структуры этого района X-хромосомы, а именно обнаружении в нем мобильных генетических элементов (Goldberg et al., 1983).

Согласно модели Стертеванта, в том случае, если мутация *Bar* возникла по вышеописанному механизму, то копии мобильного элемента должны быть локализованы по краям двух тандемных дупликаций. Действительно, у *Bar*-мутантов копии *B104*-элемента лежат в смежных с дупликацией районах (Tsubota et al., 1989). Для образования мутации *Bar* спаривание должно произойти между элементом *B104*, лежащим в диске 16A1, и его гомологом в диске 16A7, расстояние между которыми превышает 60 т.п.н. Реципрокная делеция является ле-



тальной мутацией из-за большой протяженности удаляемого генетического материала. Спаривание двух копий мобильных элементов *B104* относится к чрезвычайно редким событиям, и поэтому спонтанное образование мутации *Bar* наблюдается с низкой частотой.

### Клонирование гена *white*

То, что аллель  $w^a$  оказался обусловлен внедрением мобильного элемента  *copia*, сыграло решающую роль в том, что ген *white* оказался первым клонированным геном у *Drosophila melanogaster*. Первыми, кто показал с помощью *in situ*-гибридизации, что  $w^a$ -линии содержат  *copia*-элемент в районе локализации гена *white* на X-хромосоме, были У. Геринг и Р. Паро (Gehring, Paro, 1980). П. Бингхэм и Б. Джадд нашли однозначную генетическую связь между аллелем  $w^a$  и мобильным элементом  *copia*, что получило прямое подтверждение при молекулярном клонировании ДНК мух линии с  $w^a$ -аллелем (Bingham, Judd, 1981; Bingham et al., 1981; Davis et al., 1987).

### Современное состояние исследований на дрозофиле

С самого начала внедрения технологии рекомбинантной ДНК, с 1970-х гг., ДНК дрозофилы была одной из первых, которая была клонирована и охарактеризована в исследованиях, где была показана прямая связь между молекулярными повреждениями в геноме и мутантным фенотипом у многоклеточного организма.

В течение нескольких десятилетий исследования с использованием дрозофилы проложили путь к пониманию центральных регуляторных механизмов, лежащих в основе развития животных (Nüsslein-Volhard, Wieschaus, 1980; Arias, 2008). При этих исследованиях был обнаружен ряд сигнальных систем, таких как *Notch*, *Wnt* и *hedgehog*, нарушения в которых в настоящее время признаны главными факторами возникновения широко распространенных человеческих болезней, в перечень которых входят онкологические, сердечно-сосудистые заболевания и неврологические расстройства (Вайсман, Захаров, 2002; Вайсман, 2004; Hansson, Edfeld, 2005).

В 1995 г. Эрик Вишаус вместе с Эдвардом Льюисом и Кристианой Нюслийн-Фольхард получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытия генетического контроля эмбрионального развития (Cohen, 1995; Connor, 1995; Etcheverry, 1995; Vennström, Lagerkrantz, 1995; Raju, 2000).

Работы Э. Льюиса в области генетики развития, выполненные на *Drosophila melanogaster*, заложили основание современному пониманию универсальных эволюционно закрепленных правил, контролирующих развитие животного организма.

Работа Эрика Вишауса на *Drosophila melanogaster* была сфокусирована на изменениях, которые происходят

на ранних этапах развития в эмбрионе. Большинство продуктов генов, которые участвуют в развитии эмбриона, присутствуют уже на стадии неоплодотворенного яйца и синтезируются в организме матери во время оогенеза. Однако небольшая часть генных продуктов образуется самим эмбрионом. Э. Вишаус исследовал именно эти активные гены эмбриона, так как считал, что временной и пространственной профили транскрипции являются тем пусковым механизмом, который определяет эмбриональное развитие.

Исследования на дрозофиле играют ключевую роль в понимании фундаментальных биологических процессов, которые непосредственно связаны со здоровьем человека, таких как васкулогенез, врожденный иммунный ответ, дифференциация и сохранение стволовых клеток, клеточная и тканевая полярность, регуляция роста, образование морфологических структур, обучение и память, нейронные сети и межсинаптическая передача, циркадные ритмы, продолжительность жизни.

Дрозофила служит наиболее близкой и естественной генетической моделью при исследовании насекомых *Anopheles gambiae*, *Aedes aegypti* и *Culex pipiens*, которые являются переносчиками опасных инфекционных болезней человека: малярии, лихорадки Денге, желтой лихорадки и лихорадки Западного Нила. Результаты исследований, полученные на дрозофиле, также дают ключ к пониманию генетических процессов, выявляемых при изучении важных для сельского хозяйства насекомых, таких как пчелы и тутовый шелкопряд, и насекомых-вредителей, к которым относятся саранча, многие виды жуков и тлей.

Дрозофила представляет собой уникальную, удобную модель для изучения и понимания молекулярно-генетических основ сложных признаков, проливающих свет на важность межгенных и генно-средовых взаимодействий, а также для выявления генов и генных сетей, имеющих отношение к генам-аналогам (ортологам) комплексных признаков человека.

Особенностью *D. melanogaster* является уникальное сочетание легкости ее формально-генетического изучения со сложным строением ее тела и главных органов и тканей, которые имеют фундаментальную гомологию биохимическим и метаболическим, физиологическим и поведенческим признакам человека.

Современные методы генной инженерии позволяют исследователям успешно манипулировать с геномом дрозофилы с точностью, намного превышающей точность, достигаемую на других многоклеточных генетических модельных объектах: начиная на молекулярном уровне от точной замены отдельных пар оснований до получения видимых в световой микроскоп хромосомных дупликаций, делеций и транслокаций. Это возможно и благодаря хорошей генетической изученности дрозофилы.

Получение копии транспозона в случайном месте генома уже давно являлось рутинной методикой в работе



с дрозофилой, однако в последнее время появилась возможность направленного мутагенеза – адресного внедрения транспозона в заранее выбранное место генома.

После успешного секвенирования геномов ряда видов рода *Drosophila* появилась возможность для изучения эволюционно консервативных регуляторных сетей, что позволило получить идеальную модель для системной биологии.

Таким образом, исследования на дрозофиле остаются ключевыми для понимания биологии человека и происхождения болезней и являются стартовой площадкой для новых генетических технологий. Они явились своеобразным полигоном для испытания новых генетических методов и продолжают оказывать значительное влияние на биомедицинские исследования.

Можно выделить следующие приоритетные направления в исследованиях, проводимых на дрозофиле. Укажем на некоторые из направлений, успешно развиваемых в последнее десятилетие, согласно <http://flybase.org/>:

Завершены секвенирование генома *D. melanogaster* при упорядочивании локализации некоторых высокоповторенных последовательностей в эухроматине; сборка теломерных последовательностей на хромосоме 4 и X-хромосоме. Достигнут прогресс в завершении секвенирования и сборки умеренно повторенного фрагмента гетерохроматина размером 15 Mb.

Существенно обновлена геновая аннотация *D. melanogaster*.

Оказались полезными для понимания организации и эволюции гена и генома short gun-метод секвенирования геномных последовательностей и их дальнейшая сборка, выравнивание и аннотация эухроматиновых последовательностей у 11 видов рода *Drosophila*: *D. simulans*, *D. sechellia*, *D. yakuba*, *D. erecta*, *D. ananassae*, *D. pseudoobscura*, *D. persimilis*, *D. willistoni*, *D. mojavensis*, *D. virilis* и *D. grimshawi*.

Расширена библиотека полных кДНК и их производных, включая библиотеку клонов открытых рамок считывания в рекомбинантных векторах.

В десятки раз увеличено число линий культур клеток дрозофилы, доступных для изучения.

Продолжено успешное изучение РНК-интерференции (iRNA) в культурах клеток. Развитие iRNA-технологий в культурах клеток и на целом организме, в том числе расширение библиотеки для тканеспецифичной *in vivo* iRNA почти для всех генов дрозофилы.

Создана коллекция хромосомных делеций, практически полностью перекрывающих геном; картированы тонкие подразделения генома, ограниченные точками разрывов.

Налажено производство и распределение белковых ловушек на GFP-основе и энхансерных ловушек в 900 генах.

Получило развитие phiC31 интеграз-опосредованное сайт-специфическое встраивание трансгенов для

минимизации эффекта положения и надежности интегрирования ДНК в геном. Созданы геномные библиотеки для phiC31 интеграз-опосредованного сайт-специфического встраивания больших фрагментов ДНК, позволяющие выделить почти любую мутацию у дрозофилы.

Создание транскрипционного профиля полного жизненного цикла и многих типов тканей дрозофилы.

Достигнут прогресс в получении полногеномных матричных массивов и платформ для секвенирования нового поколения, создания тотального транскрипционного профиля и картирования белковых сайтов связывания в геноме с помощью чипов {ChIPов}.

Прогресс в исследованиях поддерживается постоянным усовершенствованием генетических методов, таких как направленный мутагенез генов и возможности интеграции больших фрагментов ДНК в геном дрозофилы.

Любой живой организм может стать объектом изучения. Все зависит от поставленных задач. С развитием и усовершенствованием генетических, молекулярных и цитологических методов и их доступности выбор объекта исследования еще более упростился. В становлении и развитии генетики сыграли решающую роль и внесли вклад исследования на множестве видов организмов: микроорганизмы, грибы, растения, животные (Genetic nomenclature ..., 1998) – список огромный. Каждый модельный генетический объект обладает спецификой как в отношении своего строения и организации, так и степени удобства его изучения. Многие из них имеют трудности и ограничения, связанные с уникальностью их биологии или полной истории их изучения. Например, горох посевной – по праву первый генетический объект – на многие десятилетия уступил пальму первенства полноты исследований другим растениям и животным (например, см.: Костерин, 2015). Вековой путь генетики сопровождается постоянным расширением международных коллекций линий дрозофил, которые насчитывают более 100 тыс. доступных для исследователей линий. Создаются и постоянно обновляются интегральные базы данных геномных и генетических ресурсов дрозофилы. Также невозможно перечислить все отрасли биологии, в которых проводятся исследования на дрозофиле. И все же следует подчеркнуть еще раз, что среди эукариот именно *Drosophila melanogaster* оказалась универсальным модельным объектом исследований для многих направлений биологии, позволившим открыть многие ключевые механизмы генетики.

### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетным проектом № VI.53.2.1.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

- Ананьев Е.В. Молекулярная цитогенетика мобильных генетических элементов *Drosophila melanogaster*. Итоги науки и техники. Молекулярная биология. М.: ВИНТИ, 1984;20:65-105.
- Бабков В.В. Московская школа эволюционной генетики. М.: Наука, 1985.
- Бабков В.В. Путевые письма и микроэволюция Ф.Г. Добржанского. Информационный вестник ВОГиС. 2007;11(2):463-469.
- Берг Р.Л. Мутация «желтая» (yellow) в популяции *Drosophila melanogaster* г. Умани. Вестн. Ленингр. ун-та. 1961; Сер. биология. 1:3:77-89.
- Берг Р.Л., Бриссенден Э.Б., Александрийская В.Т., Галковская К.Ф. Генетический анализ двух природных популяций *Drosophila melanogaster*. Журн. общ. биологии. 1941;2(1):143-158.
- Вайсман Н.Я. Сигнальные пути клеток на онтогенезе животных на примере *Notch* каскада у *Drosophila melanogaster*. Журн. общ. биологии. 2004;65(4):322-333.
- Вайсман Н.Я., Захаров И.К. Мутация *Notch* и судьба плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. Усп. соврем. биологии. 2002; 121(1):95-108.
- Вишнякова М.А., Гончаров Н.П. Георгий Дмитриевич Карпеченко. К 110-летию со дня рождения (03.05.1899–28.07.1941). Информационный вестник ВОГиС. 2009;13(1):7-25.
- Гершензон С.М. Новые данные по генетике природных популяций *Drosophila fasciata*. Сб. работ по генетике. Киев: Ин-т зоологии АН УССР. 1941:4/5.
- Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. Санкт-Петербург: Борей Арт, 2000а.
- Голубовский М.Д. Добжанский в двух мирах. Информационный вестник ВОГиС. 2000б;12:9-15.
- Голубовский М. Парадоксы непризнания: Мендель и МакКлинток. Вестник. 2001;7(266). <http://www.vestnik.com/issues/2001/0327/win/golubovsky.htm>
- Голубовский М.Д. Нестабильность генов и мобильные элементы: к истории изучения и открытия. Историко-биологические исследования. 2011;3(4):60-78.
- Голубовский М.Д., Захаров И.К., Соколова О.А. Анализ неустойчивости аллелей гена *yellow*, выделенных из природной популяции дрозофил в период вспышки мутабельности. Генетика. 1987;23(9):1595-1603.
- Дубинин Н.П. Эволюция популяций и радиация. М.: Атомиздат, 1966.
- Дубинин Н.П., Хвостова В.В. Механизм образования сложных хромосомных реорганизаций. Биол. журнал. 1935;4(6):935-975.
- Дусеева Н.Д. О распространении высокой мутабельности в популяциях *Drosophila melanogaster*. Докл. АН СССР. 1948;59(1):151-153.
- Захаров И.А. Генетика в XX веке. Очерки по истории генетики. М.: Наука. 2003.
- Захаров И.К., Голубовский М.Д. Возвращение моды на мутацию *yellow* в природной популяции *Drosophila melanogaster* г. Умани. Генетика. 1985;21(8):1298-1305.
- Иванов Ю.Н., Голубовский М.Д. Повышение мутабельности и появление мутационно неустойчивых аллелей локуса *singed* в популяциях *Drosophila melanogaster*. Генетика. 1977;13(4):655-666.
- Иосиф Абрамович Рапопорт – ученый, воин, гражданин: Очерки, воспоминания, материалы. М.: Наука, 2001.
- Колосова Л.Д., Малецкий С.И., Захаров И.К. Раиса Львовна Берг: к 90-летию со дня рождения. Информационный вестник ВОГиС. 2003;24/25:11-17.
- Костерин О.Э. При царе горохе: непростая судьба первого генетического объекта. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(1):13-26.
- Майр Э. Систематика и происхождение видов. М.: Иностран. лит-ра, 1947.
- Меллер Г. Образование мутаций. Нобелевская лекция, 1946 г. И. Гершкович. Генетика. М.: Наука, 1968;562-575.
- Меллер Г.Г., Прокофьева-Бельговская А.А., Косиков К.М. Неравный кроссинговер у мутантов *Var* как результат удвоения участка хромосомы. Докл. АН СССР. 1936;1:87-88.
- Морган Т. Значение генетики для физиологии и медицины. Нобелевская лекция, 1934 г. И. Гершкович. Генетика. М.: Наука, 1968;559-561.
- Музрукова Е.Б. Т.Х. Морган и генетика. Научная программа школы Т.Х. Моргана в контексте развития биологии XX столетия. М.: Грааль, 2002.
- Никоро З.С. Это моя неповторимая жизнь. Воспоминания генетика. Изд-во «Academia», 2005.
- Рапопорт И.А. Открытие химического мутагена. Избр. тр. М.: Наука, 1993.
- У истоков академической генетики в Санкт-Петербурге. С.-Петербург: Наука, 2002.
- Фандо Р.А. Формирование научных школ в отечественной генетике в 1930–1940-е гг. М.: Изд. дом И.И. Шумиловой, 2005.
- Фандо Р.А., Музрукова Е.Б. Взаимопроникновение медицинских и биологических воззрений в проблему наследственности человека: историко-научный анализ. Информационный вестник ВОГиС. 2008;12(3):474-482.
- Хвостова В.В. Роль инертных частей хромосом в эффекте положения гена *subitus interruptus* у *Drosophila melanogaster*. Изв. АН СССР. Сер. биол. 1939;4:541-574.
- Четвериков С.С. О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики. Журн. эксперим. биологии. Сер. А. 1926;2(1):3-54.
- Эффект положения гена в исследованиях В.В. Хвостовой. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 1992.
- Юрченко Н.Н., Голубовский М.Д. Современная генетика локуса *white* у *Drosophila melanogaster*. Генетика. 1988;24(4):581-591.
- Arias A.M. *Drosophila melanogaster* and the development of biology in the 20th century. Methods Mol. Biol. 2008;420:1-25.
- Babcock E., Navashin M. The genus *Crepis*. Bibliographia. Genetica. 1930;6:1-90.
- Berg R.L. Studies in mutability in geographically isolated populations of *Drosophila melanogaster*. Mutation in Population. Proc. Mendel Memorial Symp., August 1965. Prague. 1966:61-70.
- Berg R.L. Mutability changes in *Drosophila melanogaster* populations of Europe, Asia and North America and probable mutability changes in human populations of the USSR. Japan J. Genet. 1982;57:171-183.
- Berg R., Engels W., Kreber R. Site-specific X-chromosome rearrangements from hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*. Science. 1980;210:427-429.
- Bingham P.M., Judd B.H. A copy of the *copia* transposable elements is very tightly linked to the *w*<sup>+</sup> allele at the *white* locus of *D. melanogaster*. Cell. 1981;25:705-711.
- Bingham P.M., Levis R., Rubin G.M. Cloning of DNA sequences from the *white* locus of *D. melanogaster* by a novel and general method. Cell. 1981;25:693-704.
- Blackman R.K., Gelbart W.M. The transposable element *hobo* of *Drosophila melanogaster*. Mobile DNA (Ed. D.E. Berg, M.M. Howe). Amer. Soc. of Microbiology Publication. Washington. D.C. 1989: 523-529.
- Blackman R.K., Gelbart W.M. The transposable element *hobo* of *Drosophila melanogaster*. Mobile DNA (Ed. D.E. Berg, M.M. Howe). Amer. Soc. of Microbiology Publication. Washington. D.C. 1989: 523-530.

- Bridges C.B. Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity. *Genetics*. 1916;1:1-52,107-163.
- Bridges C.B. The «*bar*» gene a duplication. *Science*. 1936;83:210-211.
- Bridges C.B. Genetical and cytological proof of non-disjunction of the fourth chromosome of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1921;7:186-192.
- Cohen B. Nobel committee rewards pioneers of development studies in fruitflies. *Nature*. 1995;377(6549):465.
- Collins M., Rubin G.M. Structure of the *Drosophila* mutable allele, *white-crimson* and its *white-ivory* and *wild-type* derivatives. *Cell*. 1982;30:71-79.
- Connor S. Nobel prize given for work on fruit flies. *BMJ*. 1995; 311(7012):1044.
- Davis P.S., Shen M.W., Judd B.H. Asymmetrical pairings of transposons in and proximal to the *white* locus of *Drosophila* account for four classes of regularly occurring exchange products. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1987;84:174-178.
- Demerec M. Genetic factors stimulating mutability miniature-gamma wing character of *Drosophila virilis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1929;15:834-838.
- Demerec M. Unstable genes in *Drosophila*. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* V. 9. N.Y.: Cold Spring Harbor, L. 1. 1941.
- Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am. Biol. Teach.* 1973;35:125-129.
- Dobzhansky Th. *Genetics and Origin of Species*. N.Y.: Columbia Univ. Press, 1937.
- Engels W.R. *P* elements in *Drosophila melanogaster*. *Mobile DNA* (Ed. D.E. Berg, M.M. Howe). Amer. Soc. of Microbiology Publication. Washington. D.C., 1989:437-484.
- Etcheverry G.J. Nobel prize of physiology or medicine 1995: Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, Eric Wieschaus. The flies and the keys of the embryonic development. *Medicina (B Aires)*. 1995;55(6):715-717.
- Fedoroff N.V. Maize transposable elements. *Mobile DNA* (Ed. D.E. Berg, M.M. Howe). Amer. Soc. of Microbiology Publication. Washington. D.C., 1989:375-412.
- Gehring W.J., Paro R. Isolation of a hybrid plasmid with homologous sequences to a transposing element of *Drosophila melanogaster*. *Cell*. 1980;19:897-904.
- Genetic nomenclature guide with information on Websites. *Trends Genet.* 1998.
- Goldberg M.L., Shien J-Y, Gehring W.J., Green M.M., Unequal crossing-over associated with asymmetrical synapsis between non-mad elements in *Drosophila melanogaster* genome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1983;80:5017-5021.
- Golubovsky M.D., Ivanov Y.N., Green M.M. Genetic instability in *Drosophila melanogaster*: putative multiple insertion mutants at the *singed bristle* locus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1977;74:2973-2975.
- Green M.M. Spatial and functional properties of pseudo-alleles at the *white* locus in *Drosophila melanogaster*. *Heredity*. 1959a;13: 302-315.
- Green M.M. The genetics of the mutable gene at the *white* locus of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 1967;56:467-482.
- Green M.M. Controlling element mediated transpositions of the *white* gene in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 1969;61:429-441.
- Green M.M. Mobile DNA elements and spontaneous gene mutation. *Eukaryotic Transposable Elements as Mutagenic Agent* (Ed. M.E. Lambert, J.F. McDonald, I.B. Weinstein). Cold Spring Harbor Laboratory. Cold Spring Harbor. 1988:41-50.
- Green M.M. The «Genesis of the white-eyed mutant» in *Drosophila melanogaster*: a reappraisal. *Genetics*. 1996;142:329-331.
- Green M.M. A Century of *Drosophila* genetics through the prism of the *white* gene. *Genetics*. 2010;184(1):3-7.
- Griffen A.B., Stone W.S. The *w<sup>ms</sup>* and its derivatives. *Univ. Texas Publ.* 1940;4032:190-200.
- Hansson G.K., Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; 25:1085-1087.  
<http://flybase.org/>
- Judd B.H. Direct proof of a variegated-type position effect at the *white* locus in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 1955;40:739-744.
- McClintock B. The origin and behavior of mutable loci in maize. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1950;36:334-355.
- McClintock B. Chromosome organization and gene expression. *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 1951;18:162-184.
- Mobile DNA (Ed. D.E. Berg, M.M. Howe). Amer. Soc. of Microbiology Publication. Washington. D.C., 1989.
- Morgan T.H. What are «factors» in Mendelian explanations? *Proc. Am. Breed. Assoc.* 1909;5:365-368.
- Morgan T.H. Sex-limited inheritance in *Drosophila*. *Science*. 1910;32:120-122.
- Morgan T.H., Sturtevant A., Muller H., Bridges C. The Mechanism of Mendelian Heredity. N.Y. Henry Holt & Co., 1915.
- Muller H.J. Types of visible variations induced by X-rays in *Drosophila*. *J. Genet.* 1930;22:299-334.
- Muller H.J. Further studies on the nature and causes of gene mutations. *Proc. of the 6th Int. Congr. of Genetics*. 1932;1:213-255.
- Novitski E. The regular inversion of the roughest-3 inversion. *Genetics*. 1961;46:711-717.
- Nüsslein-Volhard C., Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature*. 1980;287(5785):795-801.
- O'Hare K., Tam J.L.-Y., Lim J.K., Yurchenko N.N., Zakharov I.K. Rearrangements at a *hobo* element inserted into the first intron of the *singed* gene in the unstable *sn<sup>49</sup>* system of *Drosophila melanogaster*. *Mol. Gen. Genet.* 1998;257(4):452-460.
- Raju T.N. The Nobel chronicles. 1995: Edward B Lewis (b 1918), Christiane Nüsslein-Volhard (b 1942), and Eric Francis Wieschaus (b 1947). *Lancet*. 2000;356(9223):81.
- Stebbins L. *Variation and Evolution in Plant*. N.Y.: Columbia Univ. Press, 1950.
- Sturtevant A.H. The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila* as shown by their mode of association. *J. Exp. Zool.* 1913;14:43-59.
- Sturtevant A.H. The effects of unequal crossing-over at the *Bar* locus in *Drosophila*. *Genetics*. 1925;10:117-147.
- Sturtevant A.H. Reminiscences of T.H. Morgan. *Genetics*. 2001;159:1-5.
- Tsubota S.I., Rosenberg D., Szostak H., Rubin D., Schedl P. The cloning of the *Bar* region and the B breakpoint in *Drosophila melanogaster*: evidence for a transposon-induced rearrangement. *Genetics*. 1989;122:881-890.
- Vennström B., Lagerkrantz H. The 1995 Nobel Prize in medicine or physiology – awarded Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard and Eric Wieschaus. *Ugeskr. Laeg.* 1995;157(50):6999-6702.
- Zakharov I.K., Ilinsky Yu.Yu., Vaulin O.V., Sinyansky Ya.Ya., Bocherikov A.M., Koromysov Y.A., Ivannikov A.V., Voloshina M.A., Zakharenko L.P., Kovalenko L.V., Cheresiz S.V., Yurchenko N.N. Dynamic processes shaping the gene pools in the natural populations of *Drosophila melanogaster*. *Тр. Междунар. науч. конф. «Чарльз Дарвин и современная биология»* (21–23 сентября 2009 г., Санкт-Петербург). *Нестор-история: Санкт-Петербург*, 2010.