

## ВПЛИВ ЗОВНІШНІХ ФАКТОРІВ НА ВИНИКНЕННЯ МУТАЦІЙ У ПОПУЛЯЦІЇ ДРОЗОФІЛИ І ЇХНІЙ ЗВ'ЯЗОК З ПЛОДОВИТІСТЮ (огляд літератури)

Педан Л.Р., Тимченко О.І.

ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ

**Вступ.** Найважливіша властивість генів – їх здатність передаватися незмінними від покоління до покоління. Однак, якщо б генетичний матеріал ніколи не мінявся, еволюція була б неможливою. Оскільки існують стверджувальні докази спільності походження всіх живих сутностей, що знаходяться на нашій планеті, гени – носії генетичної інформації – повинні мати здатність до випадкових змін. Такі зміни дійсно відбуваються; їх називають мутаціями [1].

В наш час накопичуються експериментальні дані, що свідчать про існування різних генетичних і зовнішніх факторів, що здатні індукувати транспозиції і ексцизиї мобільних генетичних елементів (МГЕ) у дрозофіли [2,3]. Зовнішніми факторами можна вважати різні форми температурного впливу (тепловий шок, ступінчатий вплив) [4-6], отрути, детергенти, іони важких металів, інші хімічні речовини [2-6], та ін. Генетичними факторами індукції можуть слугувати дисгенне схрещування [7], виникнення генетичної нестабільності (транспозиційні вибухи) [8,9], перехід до культури клітин [10], інбридинг та аутбридинг [11-12], процес ізогенізації та інші впливи [13].

В умовах постійно діючого екологічного навантаження серед особин популяції дрозофіл формуються максимально пристосовані генотипи, що мають найбільш вдале поєднання певних структурних генів і модифікаторів їхньої експресії. Сукупність тих та інших можна назвати комплексами генів адаптації (КГА). Подібні комплекси, на відміну від сформованих в процесі еволюції блоків коадаптованих генів [14], можуть розчіплюватися в наступних поколіннях. Однак при регулярному впливі несприятливого фактора середовища відповідний КГА в популяції може не лише зберігатись, але і вдосконалюватись з кожним поколінням. Виникнення вказаних КГА під час дії на популяцію несприятливих умов можна розглядати як перший крок в формуванні блоків

коадаптованих генів [15]. Відповідно до даного припущення адаптивний гетерозис можна розглядати як прояв найбільш ефективних КГА, що узгоджується з теорією компенсаційних комплексів генів [16].

У геномі людини на частку мобільних генетичних елементів (МГЕ) припадає майже 45% ядерної ДНК [17]. За різними підрахунками це від 3 до 4 млн окремих копій транспозонів. Вважають, що значна частина унікальної ДНК також походить від прадавніх копій МГЕ, але вони мутували і вже не розпізнаються як транспозони [18]. Уявлення про МГЕ як про «егоїстичну» ДНК [19-22], яке панувало понад 20 років, поступається місцем уявленню про них як про «геномний скарб» [23-25]. Їх вважають архітекторами геному, оскільки вони «перетасовують» екзони [26], беруть участь в утворенні псевдогенів [27], химерних ретрогенів [28], та сегментних дуплікацій [29] і є одним із основних інструментів природної генної інженерії [30,31].

В процесі еволюції у людини збереглись гомологічні гени таких самих класів, як гени гомеобоксу класів *Antennapedia (ANT-C)* та *Bithorax (BX-C)* дрозофіли. З часом ці гени були подвоєні і людина має 4 їхні копії, розташовані на 4 різних хромосомах. Становлення краніокаудальної ембріональної осі в зародку людини контролюється генами гомеобоксу. Ці гени, які збереглися від дрозофіли, представлені чотирма кластерами – *NOXA*, *NOXB*, *NOXC* і *NOXD*, локалізованими на чотирьох різних хромосомах. Гени, що містяться ближче до 3'-кінця хромосоми, контролюють розвиток краніальніших структур, а ті гени, що містяться ближче до 5'-кінця хромосоми, регулюють диференціацію каудальніших структур [32].

**Метою роботи** є аналіз та узагальнення накопичених на теперішній час даних щодо впливу зовнішніх факторів, в тому числі температурного стресу на виникнення мутацій у популяції дрозофіли і його зв'язку

з плодовитістю для обґрунтування подальших досліджень з урахуванням температурних коливань оточуючого середовища і їхнього впливу на біоту України.

**Матеріали та методи.** Джерела літератури, які підлягали аналізу, включали роботи, дотичні до вивчення впливу зовнішніх факторів і теплового шоку на популяції дрозофіли, а також досліджень щодо впливу комбінованої дії температурного стресу і факторів фізичного, хімічного та біологічного походження.

Аналізували результати досліджень, опубліковані в останні 10 років. Лише незначна кількість робіт виконані наприкінці минулого століття. Використано науково-пошуковий та аналітичний методи.

**Результати досліджень.** В науковій літературі, що аналізувалась, переважна більшість робіт присвячена вивченню впливу теплового шоку на популяції дрозофіли [4,5,148,150]. В інших експериментальних дослідженнях висвітлюються також результати вивчення впливу комбінацій температурного стресу та різних чинників фізичного, хімічного та біологічного походження на дрозофілу [38,47,53,77,94,96].

Термін «мутація» вперше був введений голландським вченим-ботаніком Гуго де Фрізом для позначення випадкових генетичних змін, які проявляються у вигляді нових ознак у нащадків і стійко успадковуються в поколіннях. Було показано, що в звичайних умовах з визначеною частотою виникають молекулярні зміни генів, структури хромосом і числа хромосом. Але вивчення природних мутацій отримало свої об'єктивні основи лише після того, як були розроблені методи кількісного обліку виникнення природних генних мутацій [33]. В 1920 р. американський генетик Герман Джозеф Меллер запропонував методи обліку виявлення летальних, зчеплених зі статтю мутацій на добре вивченому до того часу класичному об'єкті генетики - плодовій мушці дрозофілі. Г. Меллеру вдалось отримати на дрозофілі індуковані мутації за допомогою рентгенівських променів, за що вчений в 1946 р. був удостоєний Нобелівської премії в області медицини [33,34].

Дослідження з виявлення летальних мутацій в X-хромосомі дрозофіли показали,

що в середньому вони виникають з частотою 0,15% за покоління. В другій хромосомі їх частота дорівнює 0,5%. Така ж частота і в третій хромосомі. Так що в цілому по геному дрозофіли за покоління в 1,2% гамет виникають летальні мутації. При врахуванні всіх видів мутацій виявили, що в кожному поколінні у близько 5% гамет утворюються нові мутації, які змінюють нормальну генетичну інформацію [33].

Розрізняють домінантні мутації, котрі проявляються відразу в першому поколінні, і рецесивні (приховані), котрі можуть не проявитися в багатьох поколіннях або не виявляються взагалі.

За рівнем змін генетичного матеріалу розрізняють геномні, хромосомні і генні мутації. Геномні – мутації, що приводять до зміни числа хромосом; при цьому може відбуватись множення цілих наборів хромосом (поліплоїдія) або зміна кількості окремих хромосом в наборі (анеуплоїдія) – його збільшення (трисомія або інші види полісомій) або зменшення (моносомія). Хромосомні мутації (хромосомні аберації, хромосомні перебудови) – будь-яке порушення структури хромосом (делеція, дуплікація, інверсія, транслокація), що виникає в результаті одного чи декількох розривів і з'єднань, що мають генетичні наслідки [1,33].

Хромосомні і геномні мутації, що носять назву цитогенетичні зміни, можна виявити за допомогою мікроскопічного дослідження клітин. Генні – мутації відбуваються на рівні молекули ДНК – це зміна послідовності нуклеотидів у визначеній частині молекули ДНК. Генні мутації виявляються лише шляхом генетичного аналізу фенотипічних змін у потомків. По відношенню до алельних генів дикого типу мутантні гени переважно є рецесивними і тільки окремі – домінантними. В гомозиготному стані рецесивні мутації часто ведуть до смерті.

В залежності від локалізації у визначених клітинах розрізняють генеративний (гаметичний) і соматичний типи мутацій. Генеративні – виникають в статевих клітинах, передаються індивідам наступного покоління і, як правило, виявляються у всіх клітинах потомків, що стали їх носіями. Наслідками генеративних мутацій у батьків можуть бути спонтанні аборти, мертвонаро-

дження, народження дітей з вродженими вадами і спадковими хворобами. Фенотипічні наслідки мутацій будуть проявлятися лише в тому випадку, якщо ці мутації є перепорою для здійснення специфічних функцій, властивих для даних мутантних клітин. Так, мутація гена може завершитися повною або частковою втратою його функціональної активності. Наслідком цього може виявитись зупинка синтезу білка, потрібного для метаболізму, що зумовить патологічний чи летальний ефект.

Соматичні – виникають в соматичних клітинах організму і виявляються лише в потомстві відповідної мутантної клітини, що призводить до мозаїчності особини. Мутації в соматичних клітинах плоду, що розвивається, можуть викликати сумісні чи несумісні з життям вроджені аномалії розвитку, але в спадок вони не передаються. Наслідком соматичних мутацій в дорослому організмі є ініціація, часто промоція і прогресування канцерогенезу (частково, в результаті активування протоонкогенів чи пригнічення активності генів-супресорів пухлинного росту); розвиток атеросклерозу; пришвидшення процесів старіння. У людини мутації призводять до різних патологічних станів – так званої патології з генетичною компонентою, специфіка котрої залежить від типу і локалізації мутації, а частота складає не менше 10% і має тенденцію до зростання [34].

Проведено пошук і аналіз фрагментів мобільних генетичних елементів (МГЕ) проіеукаріотів у мтДНК людини. Виявлено, що вони присутні у 12 із 37 генів і становлять 2,7% від загальної довжини мітохондріальної ДНК. Також, вони присутні у складі більше половини (55,3%) мітохондріальноподібних послідовностей у ядерній ДНК. На сьогодні ДНК мітохондрій секвеновано у багатьох організмів і хоча вони мають суттєві відмінності, всі зберігають загальні риси. Враховуючи монофілетичне (від одного предка) походження мітохондрій, можна припустити, що МГЕ є учасниками еволюційних процесів мітохондріальної ДНК людини, про що свідчать залишки різних фрагментів ретроелементів рослинного і тваринного походження [31].

Виконані дослідження, спрямовані на вивчення генів, що відповідають за форму-

вання структур нервової системи та їх функціонування. Для вивчення цієї проблеми використовують різні тест-системи, зокрема, *Drosophila melanogaster*, яка є дуже зручним модельним об'єктом для досліджень в нейробиології [35]. Отримані результати численних робіт доводять, що в результаті мутацій в певних генах у дрозофіли виникають патологічні зміни в структурі мозку, які за морфологічними, біохімічними та функціональними характеристиками подібні до таких у людини з нейропорушенням [36-38]. Так, у мутанта дрозофіли *eggroll* спостерігаються щільні багатошарові утворення в мозку, які нагадують структури, що формуються при хворобах ліпідного накопичення, таких, як хвороба Тея-Сакса [39]. Мутантам *sws* характерне надлишкове обгортання нейронів клітинами глії, що приводить до нейродегенерації так само, як у випадку деяких спадкових нейропатій людини [40]. Виявлені мутації, що порушують пам'ять у дрозофіли [41].

Дрозофіла, як модельний генетичний об'єкт, успішно використовується для відкриття молекулярних механізмів навчання і пам'яті [42-44]. Раніше було виділено кілька Р-інсерційних мутантів, що проявляють дефекти пам'яті після напрацювання у самців дрозофіли умовнорефлекторного пригнічення залицяння [45, 46] – однієї з форм класичного умовного рефлексу [47, 48]. На сьогодні більш доскональну характеристику має один з цих мутантів – *nemy<sup>P153</sup>* [49], у котрого дефект пам'яті викликаний порушенням синтезу продукту одного із сплайс-варіантів гену *CG8776*, що кодує цитохром b561 (оксигеназу монооксиду вуглецю). Вчені дають характеристику іншої, виділеної в тому ж скринінгу, мутації – P124, котра, як виявилось, зачіпає вже відомий ген *Ent2 – equilibrative nucleoside transporter 2*.

Були виявлені такі наслідки мутації по локусу *Ent2* у дрозофіли: 1) порушення адаптації до умов освітлення; 2) порушення сприйняття самцями нюансів зорового образу самки; 3) незалежне від двох попередніх порушення здатності до навчання. Той факт, що всі ці порушення і, частково, останнє мали досить посередній характер (пониження на 20%), свідчить про те, що мутацією пошкоджений не ключовий, а другорядний молекулярний компонент – ENT2, що задіяний

в цих процесах. Отримані результати показують, що спадкова мінливість ENT2 повинна розглядатись як один із факторів ризику виникнення порушень зору і розумової відсталості. Проблема розумової відсталості, що охоплює 1-3% населення промислово розвинутих країн, не може бути вирішена знаходженням тільки ключових молекулярних учасників процесу навчання (мутації котрих, зазвичай, приводять до повного ідіотизму), але потребує широкого пошуку інших, менш значимих генів, в чому суттєву допомогу може надати такий модельний генетичний об'єкт як дрозофіла [50].

Вивчали вплив магнітного поля і мікрохвильового опромінення на життєздатність дрозофіли [51]. Штучні електромагнітні поля є важливими компонентами оточуючого середовища в сучасному світі. Біологічне значення цього фактора до кінця не встановлено, але деякі дані вказують на потенційну шкідливість його для здоров'я людини. Показано збільшення ризику виникнення раку нервової системи при опроміненні електромагнітними полями мікрохвильового діапазону [52]. Було відмічено незначне збільшення частоти виникнення раку головного мозку серед чоловіків, що опромінені на роботі магнітними полями з напруженням  $>0,6$  мкТл [53]. Результати епідеміологічних досліджень вказують на зв'язок між опроміненням електромагнітними полями вкрай низької частоти (50-60 Гц) і розвитком лейкемії [54,55].

Отримані дані свідчать про негативний вплив електромагнітних полів на розвиток *D. Melanogaster*. Можливий молекулярний механізм цього явища – зміна під впливом електромагнітних полів взаємодії між комплементарними ланцюжками ДНК [56]. Показано ефект магнітного поля і монохроматичного електромагнітного опромінення частотою 35 ГГц на життєздатність дрозофіли. Ці фактори приводять до зниження плодовитості імаго і життєздатності яєць [57].

Забруднення навколишнього середовища речовинами, які утворюються та накопичуються в результаті господарської діяльності людини, вплив цього забруднення на різноманітні живі організми є однією з проблем біології і медицини. Мінеральні сполуки – це необхідна складова функціонування

всіх живих організмів, але водночас вони можуть бути одним із основних та найбільш небезпечних факторів забруднення. Для вирішення проблеми збереження природного біологічного різноманіття та охорони здоров'я людини необхідно отримати інформацію про генетичну небезпеку забруднення об'єктів навколишнього середовища для попередження розвитку мутагенних процесів та спадкових захворювань [58-60]. Чимало досліджень присвячено дії різноманітних екзогенних чинників, в тому числі неорганічних сполук, на нормальну життєдіяльність організмів. Результати цих праць свідчать про розвиток оксидативного стресу, порушення мембранних структур, зміни активності адаптивних ферментів, а також зміни на генетичних структурах під впливом важких металів [61,62].

Вивчали вплив солей важких металів на окремі генетико-фізіологічні показники в онтогенезі *D. Melanogaster*. Виявлено, що солі важких металів викликають зміну термінів розвитку *Drosophila melanogaster*. Найбільш сильний вплив виявляють солі міді та цинку (затримка на 4 доби), найменший – кобальту (на 1 добу). Хлорид міді за низьких концентрацій призводить до збільшення показників плодючості та виживаності потомства у дрозофіли, у відмінність від цього сіль кадмію навіть за незначного вмісту у поживному середовищі викликає значне зменшення величин цих показників [63].

Досліджено спалахи мутацій в природі і мобільні генетичні елементи в серії алелей локусу *singed* у *Drosophila melanogaster* [64]. В географічно віддалених популяціях дрозофіл час від часу, практично синхронно, відбуваються спалахи мутацій то одних, то других конкретних генів. Генетичний аналіз привів до висновку, що множинні нестабільні алелі гену *sn*, виділені в період спалаху мутабельності цього гену в 1973-1976 рр. мають інсерційну (інсерція – вставка) природу [64-66].

Прямі молекулярно-генетичні дані показали, що локус *singed* є мішенню для мобільних генетичних елементів (МГЕ), що відносяться до Р-сімейства [67-69]. Вбудовуватись і викликати нестабільність *sn* можуть як повні, так і дефектні копії Р-елементу. Під дією Р-факторів можуть активуватись і пе-

реміщуватись мобільні елементи інших сімейств [67,68].

P-елементи, серед відомих до цього часу у дрозофіли близько 20 сімейств МГЕ, займають особливе місце. Вони індукують феномен гібридного дисгенезу [69,70] і спалахи мутаційних подій [71]. Згідно генетичних критеріїв, лінії з P-цитотипом несуть P-фактори, які локалізовані в різних хромосомах і в схрещуваннях типу самки М × самці P індукують синдром гібридного дисгенезу, який проявляється температурочутливою стерильністю гібридів F<sub>1</sub>, підвищеною частотою виникнення нестабільних мутацій і хромосомних перебудов [69].

Серед вибірки з 11 X-хромосом з спалеллями, виділеними з природних популяцій Криму, Закавказзя, України, Середньої Азії і Далекого Сходу, інсерція P-ДНК в диску 7D1-2, де локалізовано *sn*, спостерігалась більше, ніж в 50% випадків. Таким чином, і в природі ген *sn* – своєрідна мішень для транспозицій P-елементів.

Доводиться припустити, що в природних популяціях властивості і склад МГЕ, що знаходяться в геномі, також змінюються з часом. В природних умовах всі види піддаються коливальним процесам як у відношенні своєї чисельності, так і генетичного складу. Причини цих «хвиль життя» можуть бути різними, суттєву роль грають біоценотичні взаємодії за типом «паразит-хазяїн», що приводять до коливання чисельності і генного складу двох видів. В даному випадку найбільш природним дестабілізуючим фактором уявляються інфекційні вірусні агенти. В ценозах вони виконують потрійну роль: як сильний селективний фактор, як підсилювач мутаційного процесу і як донор, зберігач і транспортер МГЕ [65,72,73]. Віруси всюди-сущі, і кожний еукаріотичний організм і навіть клітина для вірусів є ценозом. Наприклад, число виявлених патогенних кишкових вірусів людини перевищує 120. У комах знайдено вже близько 400 вірусів.

Вірусогенетичні дослідження популяцій дрозофіл показали, що крім симбіотичного рабдовірусу «сігма», котрий зустрічається у 20-50% мух з природи, природні і лабораторні лінії дрозофіл більш ніж в 40% випадків утримують пікорнавіруси різних серотипів [74,75]. У випадку одного з пікор-

навірусів («йота» у *D. immigrans*) спостерігались хвилі вірусних інфекцій: в 1970-1971 рр. вірус зустрічався повсюди серед особин з природної популяції Франції, а потім, до 1973 р. зник, не дивлячись на ретельні пошуки в 33 досліджених популяціях [74,75].

Колівання зустрічності визначених штамів вірусу особливо добре встановлені для двохвидової системи: людина-вірус грипу. Кожні 7-11 років відбувається пандемія з глобальним розповсюдженням нового вірулентного варіанту, а потім кожен рік відбувається антигенний дрейф, що пов'язаний з регулярною заміною одних, схожих по структурі і властивостям варіантів, на інші. Слід особливо відмітити, що розповсюдження нових антигенних варіантів відбувається не лише шляхом звичайних контактів людей, але і через самі різноманітні біоценотичні зв'язки, наприклад, одним з основних носіїв і зберігачів вірусу грипу є перелітні і домашні птахи [76]. Відмічена принципова подібність між феноменом моди на мутації в поселеннях дрозофіл і регулярною зміною антигенних варіантів вірусу грипу при спалахах пандемій у людини [77].

Таким чином, один механізм, що приводить до моди на мутації, може бути названим біоценозним. Він заснований на зв'язках між коливаннями вірусів і їх біоценозних організмах-хазяях. Подібні взаємодії можуть приводити до зміни в наборі ендегенних МГЕ чи до активації визначених МГЕ, що володіють регіональною специфічністю вбудовування. Слід враховувати і можливість безпосереднього переносу еукаріотичних МГЕ за допомогою вірусу: наприклад, вірус ядерного поліедрозу включив у склад своєї ДНК послідовність з геному метелика, схожу за рестрикційною картою з МГЕ *соріа* [78]. Оскільки P-елементи серед інших видів дрозофіл знайдені лише в групі видів *D. willistoni*, можна припустити, що вони в недалекому минулому могли бути перенесеними в геном *D. melanogaster* вірусами [69].

Зміна генотипу лінії здатна привести до феномену, схожого з «модю на мутації», що стверджувально продемонстровано в модельних дослідах Герасимової і співавторів [79]. Якими б не були конкретні причини різкого коливання темпу мутаційного процесу в природних популяціях, зв'язок цього фе-

номену з мобільними генетичними елементами не викликає сумніву [80].

Вивчали також вплив  $\gamma$ -радіації на індукцію транспозицій *hobo*-елементу у *Drosophila melanogaster*.

Мобільні елементи знайдені у всіх еукаріот, і в багатьох видів вони займають значну частину геному. Наприклад, у *Drosophila melanogaster* мобільні елементи складають до 20% геному [81]. Більша частина спонтанних мутацій дрозофіли викликана переміщенням мобільних елементів [82].

З одного боку, мобільні елементи дестабілізують геном, що є несприятливим фактором для життєздатності окремої особини, а з іншого - переміщуючись, мобільні елементи забезпечують генетичну гетерогенність популяції, що є базою для адаптації і еволюції. За цими причинами, а також у зв'язку зі зростанням зацікавленості людства екологічними проблемами, підвищена увага дослідників до факторів, що індукують переміщення мобільних елементів не є випадковою.

Загальновизнаним фактором, дестабілізуючим геном, є так званий гібридний дисгенез. В основі кожного з типів гібридного дисгенезу лежить поведінка відповідного мобільного елемента (Н-Е – *hobo*-елемент, Р-М – *P*-елемент, І-Р – *I*-елемент). Відомо, що мобільні елементи переміщуються завдяки ферментам транспозиції, котрі кодуються повнорозмірними копіями мобільного елемента. Як правило, дефектних варіантів мобільних елементів в геномі в декілька разів більше, ніж непошкоджених, повнорозмірних [83]. Для прояву Р-М-гібридного дисгенезу має значення ефект материнської цитоплазми в поєднанні з підвищеною температурою [84,85], хоча описані випадки, коли є всі умови для Р-М-гібридного дисгенезу, але дисгенні ефекти неоднозначні [86]. Для Н-Е-гібридного дисгенезу ефект материнської цитоплазми не має такого значення, як для Р-М-гібридного дисгенезу [87]. Більше того, описані випадки, коли штучне введення повнорозмірної копії *hobo* в геном, вільний від *hobo*-послідовностей, індукує його переміщення і без дисгенних схрещувань з частотою порядку величин  $10^{-1}$  на сайт, на геном, за покоління [88]. Таким чином, досить наявності в геномі повнорозмірної копії *hobo*, щоб почались його переміщення.

Ще більш неоднозначна картина при вивченні впливу фізичних факторів на частоту переміщення мобільних елементів. ДНК-пошкоджуючі фактори (включаючи  $\gamma$ -радіацію) не впливають на частоту переміщень прокаріотичних мобільних елементів [89]. Однак на *Saccharomyces cerevisiae* показано участь мобільних елементів в репарації двониткових розривів після опромінення [90,91]. Відмічено збільшення частоти ексцизій *IS10* у *Escherichia coli* під впливом ультрафіолету, але тільки при використанні доз, що індукують SOS-репарацію, тобто, близькими до напівлетальних [92]. В той же час для *Dm412*-ретротранспозону була відмічена дозова залежність частоти як ексцизій, так і інсерцій при порівняно невеликих для *D. melanogaster* рівнях опромінення [93]. Показано синергізм дії радіації і гібридного дисгенезу у *D. melanogaster* на частоту виникнення летальних мутацій, стерильність гібридів, хромосомні втрати та інші ознаки, що опосередковано свідчать про переміщення мобільних елементів [94].

Показано, що *hobo* проявляють високу стабільність в політених хромосомах слинних залоз личинок – нащадків опромінених батьків лінії  $y^{2-717}$  *D. melanogaster* [95]. За гострого опромінення чотирьох поколінь мух тої ж лінії в дозі 30 Гр було знайдено тільки ексцизії з низькою частотою ( $7,5 \times 10^{-4}$ ). Опромінення високо нестабільної лінії  $y^{+743}$  *D. melanogaster* не приводило до збільшення кількості сімей з мутантними нащадками, але збільшувало загальну кількість мутантних потомків з 5 до 9% [96].

На території України впродовж багатьох років різними вченими проводились генетичні дослідження природних популяцій *Drosophila melanogaster* [97-99]. В результаті для окремих популяцій були відмічені характерні мутаційні спалахи і описані їх особливості [100,101]. Однак після 1991 р. систематичні дослідження природних популяцій *Drosophila melanogaster* України не виконувались. Особливу цікавість в продовженні подібних досліджень складає не лише можливість спостереження генетичних процесів в їх динаміці, але і визначення впливу факторів забруднення оточуючого середовища на популяції.

Сьогодні МГЕ (їх активація) вважаються одним із основних факторів еволюційного процесу [3,102-105].

Як відомо, 80% спонтанних мутацій у виду *D. melanogaster* зумовлені активністю мобільних елементів [106]. Визначена частота редукції гонад є однією з ознак активності мобільних елементів у дрозофілід. Цей показник коливався від 0 (що не дозволяє врахувати таку, якщо вона менше 1%) до  $0,23 \pm 0,5\%$  в 2005 році і  $0,8 \pm 0,5\%$  в 2006 році.

Дослідниками отримані результати, що дозволяють зробити висновок, що досліджені ними популяції не знаходяться в стані мутаційного спалаху (як за рівнем зчеплених зі статтю летальних мутацій так і за рівнем виявлення видимих мутацій), що опосередковано підтверджується відсутністю активності мобільних елементів у особин з цих популяцій [107].

Відомо, що активне переміщення МГЕ індукується тепловим шоком [108]. Система відповіді на тепловий шок активується не тільки підвищеною температурою, але і впливами інших, досить різноманітних зовнішніх факторів [109]: вірусним зараженням клітин, впливом отрут та токсикантів, детергентами, іншими хімічними факторами, порушенням енергетичного обміну клітин і т.і. Всі ці впливи є стресовими, несприятливими, а реакція системи теплового шоку – генералізованою. Крім того, рівень транскрипції та транспозицій деяких МГЕ індукується гамма-опроміненням [93,96], а також певними схрещуваннями, викликаючи формування складного набору ознак, який отримав назву гібридного дисгенезу (редукція гонад, підвищена частота мутацій та модифікацій, наявність рекомбінації у самців) [108]. До мобільних елементів, здатних викликати гібридний дисгенез у *D. melanogaster* належать транспозони, Р елемент та *hobo*, а також не-LTR ретротранспозон І елемент [110]. Таким чином, варто визнати, що вивчення поведінки МГЕ в природних популяціях має загальнобіологічне значення, оскільки мобільні елементи впливають на структуру та динаміку геномів їх хазяїв [104,105]. Історично та в силу особливостей деяких МГЕ популяційна динаміка вивчалася тільки, за деякими виключеннями, для мобільних елементів, здат-

них активуватися в дисгенних схрещуваннях, та для МГЕ гетерохроматину.

Вважається, що висока активність МГЕ пов'язана у *D. melanogaster* з активною колонізацією планети, в процесі якої під дією стресів і відбувається їхнє розмноження в організмі хазяїна [111], яке супроводжується фіксацією інсерцій в регуляторних послідовностях генів (у випадку Р елемента в 5' області генів, які кодують білки теплового шоку, в тому числі). Ще одним суттєвим фактором поширення Р елемента у природних популяціях дрозофіл може бути наявність інфікування цих комах ендосимбіотичною бактерією *Wolbachia*, оскільки відмічено, що колонізація природних популяцій Р транспозоном та цим ендосимбіотом відбувалася одночасно [112]. Присутність ендосимбіоту забезпечує, як відомо, стійкість до вірусів [113-115], а певні родини МГЕ дрозофіли визнані вірусними елементами [116], тому не можна виключити того, що наявність ендосимбіотів дозволяє організму хазяїна краще виживати у випадку наявності в його геномі певних або і всіх родин МГЕ.

Ще один мобільний елемент, який належить до суперродини мобільних елементів *hAT*, родини *Ac* [117] здатний викликати синдром гібридного дисгенезу у дрозофіли та успішно колонізує представників виду *D. melaogaster* і, можливо, має спільне походження з транспозонами, які забезпечили формування у людини рекомбінації типу V(D)J [118] – це транспозон *hobo*.

Дослідження особливостей поширення цього елемента раніше проводилось на Україні в природній популяції плодової мушки м. Умань. Показано, що «мода на мутацію» в період дослідження викликана поширенням індукованої *hobo*-елементом нестабільної інверсії регуляторної частини гена *yelow* [95].

Третім елементом, для якого відомо явище гібридного дисгенезу, є так званий І фактор.

Деякі І елементи дефектні, однак, на відміну від Р та *hobo* транспозонів, ці елементи в основному містять делеції 5' кінця. Вважається, що ці вкорочені копії є наслідком передчасної термінації зворотньої транскрипції. На 3' кінці І елементи містять ТAA повтори, яких може бути в кількості від

трьох до п'яти [119]. Картини гібридного дисгенезу можна спостерігати у самок першого покоління в схрещуваннях R (Reactive) самок з самцями I (Inducer).

Розрізняють ще і N (Neutral) лінії, які не демонструють гібридного дисгенезу в жодному з типів схрещувань [120]. Дисгенні ознаки в I-R системі спостерігаються тільки у самок першого покоління, проявляючись їх стерильністю з причини ембріональної летальності та підвищеної частоти мутацій [121]. В цій же роботі автор надає перевагу гіпотезі інвазії I елемента в природні популяції *D. melanogaster* в 30-ті роки минулого століття.

Можливо, «спалахи мутацій» які спостерігалися у цей період в природних популяціях дрозофіл [108,122,123] пояснюються інвазією саме цього елемента I (Inducer), оскільки вважається, що колонізація геномів представників природних популяцій транспозонами *P* та *hobo* відбулася в центральній Європі значно пізніше [119].

Однак, дослідження мобільних послідовностей принесли неочікувано цікаві, в аспекті популяційної генетики, дивіденди. Дуже цікаві результати були отримані при вивченні взаємного розташування LTR ретротранспозонів і генів в гетерохроматині. По-перше, виявилось, що більша половина передбачених генних послідовностей гетерохроматину знаходиться в асоціації з цими МГЕ [124], і, по-друге, що особливо цікаво, різні популяції виду суттєво різняться варіаціями таких пар, саме це і викликало створення теорії адаптивної ролі МГЕ гетерохроматину [125]. Так, було продемонстровано, що більше 60% таких асоціацій є ендемічними, інші 40% – широко поширені [126].

В геномах *D. melanogaster* більшість МГЕ наявні з низькою частотою [127], що відповідає уявленню про те, що більшість інсерцій підлягає делетуванню внаслідок сайт-специфічної рекомбінації, виступаючи, таким чином, об'єктом природного добору [127,128]. Однак, певна кількість МГЕ, які відіграють роль у процесах адаптації дрозофіли, зберігаються в геномі. У *D. melanogaster* відомо принаймні два елементи – *P* і *hobo*, інвазія яких відбулася за останнє століття в одних популяціях і продовжує відбуватися в інших, згаданої рівноваги не існує, а

геноми знаходяться в стані динамічних змін, закономірності яких іще належним чином не досліджені [129].

Останнє десятиліття у всьому світі активно вивчаються цитоплазматичні бактерії-симбіонти, розмах їх поширення в природних та лабораторних популяціях хазяїв, шляхи та засоби їх передачі в межах одного виду та між філогенетично далекими видами; природа та механізми їх взаємодії, як між собою, так із своїми хазяями; їх еволюція та коеволуція. Результати цих досліджень виявилися настільки значущими, що на їх основі було створено гологеномну теорію еволюції, суть якої полягає у тому, що окремий організм слід розглядати з еволюційної точки зору лише у сукупності з усіма представниками інших видів, які існують в його межах, і за запропонованою термінологією таке угруповання отримало назву голобїонт (holobyont) [130-132]. Дрозофіліди також активно досліджуються у цьому напрямку. Серед ендосимбіотичних бактерій *Drosophila melanogaster* досить широко досліджувалися бактерії роду *Wolbachia*, а також *Spiroplasma* та *Cardinium*.

Бактерії родів *Wolbachia*, *Cardinium* та *Spiroplasma* вражають увагу своєю незвичайно широкою поширеністю серед безхребетних тварин, особливо серед членистоногих, а також різноманітністю фенотипових ефектів, які вони здібні викликати у організмів, які вони колонізують (починаючи від модифікацій статевого розмноження [133-135] та закінчуючи дегенерацією тканин) [136,137]. Більш того, було встановлено факт вбудовування генетичного матеріалу *Wolbachia* в геном хазяїна [138,139], що свідчить про існування горизонтального перенесення генетичної інформації в системі симбіонт-хазяїн.

У бактерії, яка описується, в процесі співіснування зі своїми хазяями склалися різні взаємостосунки, починаючи з паразитизму та закінчуючи мутуалізмом (з тими ж філаричними нематодами, наприклад). Вольбахія здатна, використовуючи різні молекулярні механізми, регулювати розвиток та розмноження свого хазяїна. Мабуть, саме через те, її називають «бактерією-маніпулятором» або «репродуктивним паразитом» [140]. Більше того, вольбахія може бути одним із фа-



кторів так званого «інфекційного видоутворення» [141-143].

Для досягнення своєї мети, а саме збільшення кількості власних нащадків в популяціях хазяїв, в своєму арсеналі бактерія має низку репродуктивних маніпуляцій, таких як цитоплазматична несумісність, фемінізація, партеногенез, андроцид та інші [140-142]. Крім того описано досить незвичайні фенотипові ефекти. Наприклад, штам *popcorn*, який знайдено у *D. melanogaster*, викликає дегенерацію тканин дорослих особин, що в решті решт і призводить до їх загибелі [136,137]. Необхідно також відзначити, що бактерії роду *Wolbachia* здатні репресувати шляхи апоптозу клітин зародкового шляху хазяїна, а також сприяти виникненню мутацій, які викликають стерильність [143]. Отже, можна говорити про багатогранність взаємодій ендосимбіонта з хазяїном, яка визначається як особливостями біології самого хазяїна, так і штамом бактерії [137].

Ще один досить незвичайний фенотиповий ефект був описаний Міном (Min) та Бензером (Benzer) в процесі пошуку мутацій, які б викликали дегенерацію тканин головного мозку. Ідентифікований в цьому експерименті штам вольбахії (*popcorn*), який крім тканин мозку, активно розмножується і в інших тканинах дорослих особин *D. melanogaster*, таких як сітківка, грудні м'язи та яєчники, викликає передчасну загибель інфікованих особин [136,137].

Оскільки бактеріальні ендосимбіонти, до яких належить і вольбахія, в більшості випадків передаються по материнській лінії, природний добір віддає перевагу тим внутрішньоклітинним симбіонтам, які підвищують пристосованість (життєздатність або плодючість) самок виду-хазяїна. Так, відповідно до результатів недавніх досліджень, інфіковані самки характеризуються значно більшою тривалістю життя та конкурентноспроможністю у порівнянні з самками того ж генотипу, але без вольбахії. Швидкість наростання процесів старіння та загибелі з віком у перших була нижча, ніж у останніх [144]. Однак, раніше було показано, що вплив вольбахії на тривалість життя, як самок, так і самців *D. melanogaster* може бути не тільки позитивним. Так, інфіковані імаго лабораторної лінії WJ9 живуть на 12% менше, у порі-

внянні з неінфікованими дрозозфілами тієї ж лінії [145].

Недавно було продемонстровано, що вольбахія забезпечує *D. melanogaster* більшу стійкість до *Drosophila C* вірусу. Більш того, ця бактерія також підвищує резистентність дрозозфіл і до ще двох РНК-вірусних інфекцій (Nora вірус та Flock House вірус). В той же час підвищена стійкість *D. melanogaster* до ДНК-вірусних інфекцій (наприклад, Insect Iridescent вірус 6) не спостерігалась. Однак, все ще залишається невідомим, які саме механізми лежать в основі такого фенотипового ефекту. Отримані результати свідчать про те, що відповідь організму на дію різних патогенів може залежати від різних факторів, в тому числі і від наявності ендосимбіонтів. Індукована стійкість до природних вірусних патогенів може бути ще одним поясненням такого широкого поширення вольбахії в природних популяціях [146-148], хоча всі описані РНК-ові віруси дрозозфіли в природних популяціях якраз і не зустрічаються.

*Spiroplasma* у *D. melanogaster* викликає андроцид, тобто загибель особин чоловічої статі, що призводить до змін частот спонтанного мутагенезу в популяції, особливо за генами X хромосоми. Це робить бактерій даного виду ще одним можливим чинником спонтанного мутагенезу у плодової мушки.

Встановлено, що в потомстві представників природних популяцій *Drosophila melanogaster* України спостерігаються статистично достовірні відхилення від співвідношення статей 1:1 в сторону збільшення самок та те, що такі відхилення мають бактеріальну природу [149].

Все вищевикладене свідчить, що при дослідженні спонтанних мутаційних процесів в природних популяціях комах необхідно враховувати наявність ендосимбіотичних організмів, які можуть видозмінювати репродуктивні характеристики популяції, а отже впливати як на характеристики мутаційного процесу загалом, так і на частоту мутацій зокрема, як прямо (даючи можливість виживати певним мутантним організмам) так і опосередковано (забезпечуючи вибірковість представленості певних генотипів у наступних поколіннях особин).

Як уже вказувалося раніше, у попередніх дослідженнях різних авторів було про-

демонстровано, що мобільні елементи здатні активуватися внаслідок опроміненнь у великих дозах, а саме 3000 Р. Результати досліджень, проведених на Україні, свідчать, що такий показник активності мобільних елементів, як гонадний дисгенез модифікується в умовах контрольованого пролонгованого опромінення. Отже, можна дійти висновку, що низькодозове радіоактивне опромінення, якого зазнають представники природних популяцій дрозофіл, які мешкають на радіоактивно забруднених територіях відіграє свою роль у створенні загальної картини мутаційного процесу у цих угрупованнях плодових мушок [149].

Встановлено, що наднизькочастотні коливання атмосферного тиску знижують частоту летальних мутацій в статевій хромосомі дрозофіл, викликану рентгенівським опроміненням.

Продемонстровано, що використання у поживному середовищі водних витяжок з ґрунту, в який вносили додаткові дози свинцю у кількості 5, 20, 200 та 500 мг/кг ґрунту призводило до підвищення частоти летальних мутацій у статевій хромосомі дрозофіл, тоді як статистично достовірне зниження частоти рекомбінації на ділянці між генами *white* та *cut* спостерігалось лише за додаткової кількості свинцю у розмірі 200 мг/кг.

Виявлено, що частота рекомбінаційних подій та зчеплених зі статтю летальних мутацій була вищою контрольного рівня у представників більшості природних популяцій *D. melanogaster* у серпні 2010 року, що співпадає в часі з тривалим підвищенням температури повітря вище 37°C [149].

Білки теплового шоку (англ. *HSP*, *Heat shock proteins*) – це клас функціонально схожих білків, експресія котрих підсилюється за підвищення температури або за інших умов, що піддають клітину стресу. Підвищення експресії генів, що кодують білки теплового шоку, регулюється на етапі транскрипції. Надзвичайне підсилення експресії генів, що кодують білки теплового шоку є частиною відповіді клітини на тепловий шок і викликається, в основному, фактором теплового шоку (*HSF* англ. *heat shock factor*). Білки теплового шоку виявлені в клітинах практично всіх живих організмів, від бактерій до людини [150].

Білки теплового шоку називають згідно з їхніми молекулярними масами. Наприклад, більш вивчені білки теплового шоку *Hsp60*, *Hsp70* і *Hsp90* відносяться до сімейств білків з молекулярними масами 60, 70 і 90 кДа, відповідно. Убіквітин є відносно невеликим білком (8 кДа), що виконує функції білків теплового шоку. Убіквітином в клітині мітяться білки, що призначені для деградації. Було показано, що швидкий нагрів до сублетальних температур робить організми нечутливими до нагрівання до більш високих температур. Ще у 1962 р. Ритосса показав, що нагрівання і інгібітор метаболізму динітрофенол викликають схожі зміни в структурі пувів політених хромосом дрозофіли. Це відкриття далі призвело до виділення білків теплового шоку (англ. *heat shock proteins* (*HSP*)) або білків стресу. Підвищення експресії генів, що кодують вказані білки у дрозофіли було показано в 1974 році. Експресія підвищувалась після дії на мух стресуючих факторів, наприклад, високої температури [150].

Починаючи з середини 1980-х років було показано, що багато білків теплового шоку діють як шаперони і грають важливу роль у згортанні білків, внутрішньоклітинному транспорті білків і ренатурації білків, що змінили конформацію після теплового шоку [151].

Точний механізм, за котрим тепловий шок активує експресію генів білків теплового шоку, не в'яснено. Однак, деякі результати досліджень свідчать про те, що активація білків теплового шоку відбувається неправильно складеними або пошкодженими білками.

Високі рівні білків теплового шоку в клітині спостерігають після впливу різних стресуючих факторів – при інфекціях, запальовальних процесах, зовнішньому впливі токсинів (етанол, миш'як, важкі метали), при ультрафіолетовому опроміненні, голодуванні, гіпоксії, недостатності азоту (у рослин) або недостатності води. Білки теплового шоку називають білками стресу, так як підвищення експресії відповідних генів часто спостерігається при відповіді на стрес [151].

Білки теплового шоку діють як внутрішньоклітинні шаперони по відношенню до інших білків. Вони грають важливу роль в

білок-білкових взаємодіях, наприклад, при фолдінгу (згортанні) і створенні складних білків, перешкоджають небажаній агрегації білків. Білки теплового шоку стабілізують частково згорнуті білки і полегшують їх транспорт через мембрани всередині клітини [152].

Деякі білки теплового шоку експресуються в малих чи помірних кількостях у всіх типах клітин всіх живих організмів, так як грають ключову роль в існуванні білків.

Білки теплового шоку присутні в клітинах і при не стресових умовах, наче слідкують за білками в клітині. Білки теплового шоку утилізують старі білки в складі протеасоми і допомагають коректно згорнутись заново синтезованим білкам.

Очевидно білки теплового шоку відіграють важливу роль у функціонуванні серцево-судинної системи. Для білків теплового шоку *hsp90*, *hsp84*, *hsp70*, *hsp27*, *hsp20*, і альфа-В-кристалін вже показана роль у діяльності серцево-судинної системи [153].

*Hsp90* зв'язує ендотеліальну синтетазу оксиду азоту і гуанілатциклазу, котрі в свою чергу задіяні у розслабленні судин [154].

В системі передачі сигналу за допомогою оксиду азоту далі протеїнкіназа G фосфорилує малий білок теплового шоку, *hsp20*, котрий приймає участь в розслабленні гладких м'язів. *Hsp20* очевидно грає важливу роль в розвитку гладких м'язів і попереджає агрегацію тромбоцитів, та апоптоз після ішемічного інсульту, а також має значення у функціонуванні скелетних м'язів і відповіді м'язів на інсулін [155].

*Hsp27* є головним фосфопротеїном при м'язовому скороченні.

Позаклітинні і зв'язані з плазматичною мембраною білки теплового шоку, і особливо *Hsp70*, приймають участь у зв'язуванні і презентації антигенів [155].

Р. Морімото зібрав обширну колекцію ДНК багатоклітинних організмів і за допомогою методу саузерн-блоттингу продемонстрував, що всі вони мають практично ідентичні за структурою аналоги гену *Hsp70*. Приблизно в той же час Джим Бардуел (Jim Bardwell) і Бетті Крейг (Betty Craig) з університету Вісконсіна в Медісоні ідентифікували в геномі кишкової палочки (*Escherichia coli*)

ген *dnaK*, який теж є аналогом *Hsp70*. Результатом подальшого детального вивчення цього питання стало розуміння того, що гени теплового шоку в практично незмінному в ході еволюції вигляді представлені в геномах представників всіх п'яти царств живого світу [156].

Наступним досягненням в послідовності наступних за цим подій стала ідентифікація сімейства факторів транскрипції, що управляють запуском першого етапу реакції теплового шоку. В цій роботі прийняли участь декілька груп дослідників з різних університетів, в тому числі і група Морімото. Вчені продемонстрували, що підвищення температури клітини викликає зміну форми цих факторів транскрипції, що сприяє їх зв'язуванню з промоторами генів теплового шоку, які ініціюють синтез білків теплового шоку. Більше того, виявилось, що на відміну від дріжджів, мух-дрозофіл і нематод *Caenorhabditis elegans*, що мають лише один фактор транскрипції генів теплового шоку, в клітинах людини є цілих три таких фактори. Така складна схема регуляції експресії досліджуваних генів навела вчених на думку про їх багатофункціональність, що потребує додаткових досліджень [156].

Фактор теплового шоку 1 (англ. *HSF1*) є транскрипційним чинником, що регулює експресію гену *Hsp70* [157]. Було показано, що *HSF1* є багатостороннім фактором, який бере участь у канцерогенезі. Миші, нокаутні по гену *HSF1* мали знижені рівні виникнення ракових пухлин після нанесення мутагену 7,12-диметилбенантрацену [158].

Так як деякі білки теплового шоку грають роль в презентації антигенів, їх використовують в якості ад'ювантів для вакцин. Більше того, деякі дослідники вважають, що білки теплового шоку можуть приймати участь в зв'язуванні білкових фрагментів зруйнованих пухлинних клітин, забезпечуючи презентацію антигену імунній системі. Деякі білки теплового шоку можуть підвищувати ефективність вакцин проти раку [159].

Внутрішньоклітинні білки теплового шоку експресуються в ракових клітинах і необхідні для виживання цих клітин. Показано роль малих молекул, що інгібують білки те-

плогового шоку в якості протиракових засобів. Ефективний інгібітор Hsp90 17-N-алліламіно-17-деметоксигельданаміцин проходить клінічні випробування як засіб проти деяких видів раку [160].

Досліджена роль білків теплового шоку в стійкості до стресу у гібридів рослин, що може надалі призвести до виведення посухостійких сортів, що ростуть на збідненому ґрунті [149,161].

### Висновки

Дані, представлені в огляді літератури, свідчать, що зовнішні фактори, в тому числі і температурний стрес, мають значний вплив на виникнення мутацій, поведінку мобільних генетичних елементів (МГЕ) в популяції дрозофіли та плодючість як окремих особин, так і популяції в цілому. Увага фахівців, що працюють в цій сфері прикута переважно до впливу окремих факторів, а досліджень щодо впливу комплексу різних чинників і температурного стресу на виникнення мутацій набагато менше.

Між тим, вивчення поведінки МГЕ в природних популяціях має загальнобіологічне значення, оскільки вони впливають на структуру та динаміку геномів їх хазяїв. Створено гологеномну теорію еволюції, суть якої полягає у тому, що окремий організм слід розглядати з еволюційної точки зору лише у сукупності з усіма представниками інших видів, які існують в його межах, і за запропонованою термінологією таке угруповання отримало назву голобіонт (holobyont).

Білки теплового шоку виявлені в клітинах практично всіх живих організмів, від бактерій до людини. Гени теплового шоку в практично незмінному в ході еволюції вигляді представлені в геномах представників всіх п'яти царств живого світу. Показано, що на відміну від дріжджів, мух-дрозофіл і нематод *Caenorhabditis elegans*, які мають лише один фактор транскрипції генів теплового шоку, в клітинах людини є цілих три таких фактора. Така складна схема регуляції експресії досліджуваних генів наводить на думку про їхню багатофункціональність, що потребує додаткових досліджень.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Фогель Ф. Генетика человека. / Ф. Фогель, А. Мотульски // Пер. с англ. – М.: Мир, 1990. В 3-х т. – Т.2: – 378 с.
2. Ратнер В.А. Роль мобильных генетических элементов (МГЭ) в микроэволюции / В.А. Ратнер, Л.А. Васильева // Генетика. 1992. – Т.28. – №12. – С. 5-17.
3. Ратнер В.А. Критические ограничения геномной системы мобильных генетических элементов (МГЭ) / В.А. Ратнер // Генетика. 1994. – Т.30. – №5. – С. 593-599.
4. Buzdin A.A. Retroelements and formation of chimeric retrogenes / A.A. Buzdin // Cell. Mol. Life Sci. 2004. – V.61. – N16. – P. 2046-2059.
5. Підпала О.В. Фрагменти бактеріальних IS-елементів і мобільних генетичних елементів еукаріотів у мтДНК людини / О.В. Підпала, А.П. Яцишина, Л.Л. Лукаш // Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології. – Зб. наук. праць. – К: ЛОГОС. 2007. – Т.1. – С. 498-502.
6. Демина Э.А. Радиационная цитогенетика. Русско-английский словарь-справочник [Справочное изд.] / Э.А. Демина, М.А. Пилинская, Ю.И. Петунин, Д.А. Ключин; Под ред. Н.А. Дружины. – К.: Здоров'я. 2009. – 368 с.
7. Козерецька І.А. Спонтанні фактори мінливості та мутаційні зміни в природних популяціях *Drosophila melanogaster* України / І.А. Козерецька // Дисертація на здобуття вченого ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.15 – генетика. – Київ. 2012. – 330с.
8. Белки теплового шока. 2014. [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>.

(Всі інші джерела літератури – у автора, пошта: [milapedan@gmail.com](mailto:milapedan@gmail.com)).

**ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ МУТАЦИЙ  
В ПОПУЛЯЦИИ ДРОЗОФИЛЫ И ИХ СВЯЗЬ С ПЛОДОВИТОСТЬЮ**

*(обзор литературы)*

Педан Л.Р., Тимченко О.И.

*Данные, представленные в литературном обзоре, свидетельствуют, что внешние факторы, в том числе и температурный стресс, имеют значительное влияние на возникновение мутаций, поведение мобильных генетических элементов (МГЭ) в популяции дрозофил и плодовитость как отдельных особей, так и популяции в целом. Внимание специалистов, которые работают в этой сфере приковано преимущественно к воздействию отдельных факторов, а исследований, касающихся комплексного влияния различных факторов и температурного стресса на возникновение мутаций намного меньше.*

*Между тем, изучение поведения МГЭ в природных популяциях имеет общебиологическое значение, поскольку они влияют на структуру и динамику геномов их хозяев. Создана гологеномная теория эволюции, суть которой состоит в том, что отдельный организм следует рассматривать с эволюционной точки зрения только вместе со всеми представителями других видов, которые существуют в его рамках, и за предложенной терминологией такая группировка получила название голобионт (holobyont).*

*Белки теплового шока определены в клетках практически всех живых организмов, от бактерий до человека. Гены теплового шока в практически неизменном в процессе эволюции виде представлены в геномах представителей всех пяти царств живого мира. Показано, что в отличие от дрожжей, мух-дрозофил и нематод *Caenorhabditis elegans*, у которых есть только один фактор транскрипции генов теплового шока, в клетках человека имеется целых три таких фактора. Такая сложная схема регуляции экспрессии исследованных генов приводит к мысли об их многофункциональности, что нуждается в дополнительных исследованиях.*

**THE EFFECT OF THE ENVIRONMENTAL FACTORS  
ON THE BEGINNING OF MUTATION IN THE DROSOPHILA POPULATION  
AND THEIR ASSOCIATE WITH THE FERTILITY**

*(literary review)*

L. Pedan, O. Timchenko

*Literary review indicates that the environmental factors, including heat shock, have an important influence on the beginning of mutation, on the conduct of mobile genetic elements (MGE) in the Drosophila population and Drosophila personal and population fertility. The attention of the specialists is mainly reverted on the separate factor effects and there are few works touching upon the combined effects of these factors and heat shock factor.*

*The study of the conduct of MGE in the natural population has a common biological significance; they influence the structure and dynamics of their master's genome. The hologenome theory of the evolution was creating. The main point of this theory is that the individual person is examined with all the representatives of another species, which existence in their limits. This grouping was name holobyont.*

*Heat shock proteins were determined in the cells of all the living persons from the bacterium's to the man. The genes of heat shock are practically invariable in genomes of five kingdoms of the living world. The yeast, fly-drosophila and nematode *Caenorhabditis elegans* have only one transcription factor of heat shock genes. Man cells have three the same factors. This difficult scheme of gene expression regulation leads to idea about their numeral functions, which needs additional researches.*