ГЕНЕТИКА

УДК 577.2:595.773.4

МОБИЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ *GYPZY* (МДГ4) — ЭНДОПАРАЗИТ *DROSOPHILA MELANOGASTER*: РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСПОЗИЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ СВОЙСТВ**А.И. Ким**

(кафедра генетики; e-mail: aikim57@mail.ru)

На примере МДГ4 (*gypsy*) *Drosophila melanogaster* рассматриваются свойства эндогенных ретровирусов беспозвоночных, относимых к классу эррантивиров (Eggrandiviridae, *Melantaviridae*). Обсуждаются пути эволюции ретровирусов беспозвоночных и возможные механизмы их происхождения из ретротранспозонов путем присоединения генов вирусов других систематических групп. Показано, что в обеспечении внутреннего иммунитета против МДГ4 (*gypsy*) у *Drosophila melanogaster* важную роль играет локус *flamenco*.

Ключевые слова: дрозофила, мобильные элементы, ретротранспозоны, иммунитет.

У насекомых существует множество вирусов (Boeke et al., 2006; Coffin et al., 1999), однако ретровирусы до недавнего времени у них обнаружены не были. Первого представителя этой систематической группы удалось обнаружить лишь в исследованиях, проводимых в области биологии и генетики мобильных элементов дрозофилы. Неудивительно, что предметом изучения стал вид *D. melanogaster*, так как этот модельный объект генетики, энтомологии и биологии развития прекрасно изучен во многих аспектах. В результате детальных исследований оказалось, что ретровирусы у дрозофилы, насекомых и в целом у беспозвоночных как по происхождению, так и по особенностям жизненного цикла тесно связаны с мобильными генетическими элементами, а именно с ретротранспозонами.

Мобильные генетические элементы дрозофилы, на долю которых приходится до 20% генома, сильно отличаются как по структуре и свойствам, так и по механизмам транспозиции. Традиционно их подразделяют на четыре класса: транспозоны, FB-элементы, ретротранспозоны, имеющие длинные концевые повторы и лишенные их. Класс ретротранспозонов с длинными прямыми концевыми повторами делится на несколько групп, к одной из которых относятся элементы МДГ4 (*gypsy*), 17.6, 297, *Idefix*, *Tirant*, *ZAM* у *D. melanogaster*, *Tom* у *D. ananassae* (а также *TED* у *Trichoplusia ni*, *Ty3* у дрожжей и некоторые др.) (Coffin et al., 1999). По особенностям структурной организации они практически не отличаются от типичных ретровирусов позвоночных и перемещаются по геному с использованием РНК-интермедиатов и механизма обратной транскрипции (Arkhipova et al., 1995). В их состав входят помимо длинных прямых кон-

цевых повторов (у МДГ4 (*gypsy*) — 500 пар нуклеотидов) регуляторная область и открытые рамки считывания (ОРС), число которых варьирует у разных групп ретротранспозонов. У представителей группы МДГ4 (*gypsy*) их три, как и у типичных инфекционных ретровирусов. Они гомологичны ОРС ретровирусов, соответственно кодирующих полипептидные продукты *gag* (белки капсида, ОРС1), *pol* (ферменты, ответственные за обратную транскрипцию и интеграцию в хозяйский геном, ОРС2) и *env* (трансмембранный полипептид и белок, связывающийся с рецепторами клетки-хозяина, ОРС3) (Coffin et al., 1999). Наличие ОРС3 является важной отличительной особенностью МДГ4 (*gypsy*) дрозофилы, так как прямо указывает на возможную вирусную природу этого ретротранспозона, а следовательно, и других мобильных элементов этой группы. В то же время МДГ4 (*gypsy*) известен как типичный ретротранспозон, обычно ведущий себя как консервативный элемент генома дрозофилы, как правило, характеризующийся постоянной локализацией в хромосомах и наследующийся как обыкновенные менделирующие гены. Лишь в отдельных случаях он проявляет необычные свойства, начиная активно перемещаться по геному (Lim et al., 1983; Ким, Беляева, 1986; Ким и др., 1989; Pelisson et al., 1997; Jordan et al., 1999), нарушая каноны хромосомной теории наследственности. Этот уникальный природный феномен, вызванный внутригеномными перемещениями мобильных элементов и впервые описанный у кукурузы (McClintock, 1951), известен как “генетическая нестабильность”. У дрозофилы он проявляется в увеличенной на несколько порядков частоте мутаций и хромосомных aberrаций в половых и соматических клетках, нестабильном их характере, частом возникновении

обратных мутаций, нарушении местоположения генов на генетической карте и в хромосомах, а также в изменении поведенческих характеристик. В целом генетическая нестабильность приводит к полной перегруппировке генома, увеличению размаха наследственной изменчивости, изменению адаптивности, темпов естественного отбора и скорости микроэволюционных процессов.

Успех в изучении природы и механизмов генетической нестабильности в первую очередь связан с использованием удачно подобранных экспериментальных систем. Одной из них является генетическая система дрозофилы, состоящая из двух генетически преемственных линий *MS* и *SS* (Ким, Беляева, 1986; Ким и др., 1989; Kim et al., 1990). *MS* демонстрирует свойство классической пролонгированной генетической нестабильности. Линии отличаются друг от друга лишь наличием в *MS* транспозиционно активного и многократно амплифицированного ретротранспозона МДГ4 (*gypsy*), отсутствующего в *SS*. Причинами нестабильности в этой системе являются: во-первых, изменения в структуре мобильного элемента и, во-вторых, нарушение в регуляторных процессах в клетках организма-хозяина. Молекулярно-генетические исследования показали, что существуют два подсемейства МДГ4 (*gypsy*), имеющие четкие структурные различия (Любомирская и др., 1990; Pyin et al., 1991; Lyubomirskaya et al., 2001). Они отличаются по количественным характеристикам транскрипционной и ретротранспозиционной активности, которые, по-видимому, определяются посттранскрипционными механизмами. Немногочисленные замены нуклеотидов, отличающие “активные” и “неактивные” копии элемента, могут оказывать влияние как на процессинг молекулярных продуктов ретротранспозона, так и на активность обратной транскриптазы. При введении в геном линии *SS* отдельных хромосом *MS*, а также при трансформации эмбрионов *SS* единичными копиями “активного” МДГ4 (*gypsy*) наблюдается полное восстановление свойств нестабильности, активные транспозиции ретротранспозона и его амплификация (Pyin et al., 1991; Любомирская и др., 1994; Kim et al., 1994).

Однако при трансформации в полярную плазму эмбрионов вводили МДГ4 (*gypsy*), клонированный в виде молекулярной конструкции в составе плазмидного вектора, когда он не мог действовать автономно. В этих экспериментах можно было зарегистрировать свойства МДГ4 (*gypsy*) исключительно как ретротранспозона. При инкубировании личинок дрозофилы ранних возрастов линии *SS*, в геноме которых отсутствовали копии активного МДГ4 (*gypsy*), на средах с экстрактами из имаго или личинок линии *MS* было обнаружено, что этот мобильный элемент способен проникать через внешние покровы личинок, размножаться в клетках хозяина, интегрироваться в его хромосомы, инактив-

ировать ген, в который внедряется, и в дальнейшем амплифицироваться в геноме (Kim et al., 1994). Таким образом, было показано, что МДГ4 (*gypsy*) ведет себя как типичный инфекционный вирус (Kim et al., 1994; Song et al., 1994). Эксперименты по изучению его ОРС3 и ее продукта *env*, ответственного за процесс инфицирования клеток и проникновения ретротранспозона внутрь них (Pellisson et al., 1994), выделение вирусных частиц (Lecher et al., 1997; Song et al., 1997) и заражение ими культуры клеток *SS* и организма дрозофилы подтвердили ретровирусную природу ретротранспозона МДГ4 (*gypsy*).

При сравнении свойств “активного” и “неактивного” подсемейств МДГ4 (*gypsy*) становится очевидным, что вирулентные свойства характерны только для таких копий этого мобильного элемента, которые могут участвовать в транспозиции и активно перемещаются по геному. Следует отметить, что в старых лабораторных линиях и природных популяциях преобладает “неактивный” вариант (Разоренова и др., 2001), тогда как транспозиционно полноценный и инфекционный вариант МДГ4 (*gypsy*), по-видимому, в настоящее время осуществляет инвазию и быстро распространяется в естественных местах обитания дрозофилы (Mejlumian et al., 2002). Это явление, очевидно, отражает естественный процесс эволюции *D. melanogaster*. В то же время и сам МДГ4 (*gypsy*) претерпевает эволюционные изменения. С одной стороны, они могут быть с молекулярной точки зрения относительно небольшими (такими, как единичные замены аминокислот, наблюдаемые в разных копиях этого ретротранспозона), с другой — весьма значительными. Поскольку видов ретротранспозонов, имеющих ОРС3, чрезвычайно мало, вероятнее всего, изначально этот структурный компонент у них отсутствовал. Филогенетические исследования нуклеотидных последовательностей доменов ОРС2 (*pol*) ретровирусов позвоночных однозначно показали, что они являются прямыми потомками ретротранспозонов с длинными концевыми повторами. Приобретая ген *env*, они превратились в инфекционные ретровирусы (Xiong, Eickbush, 1990). По-видимому, по этому же сценарию происходила эволюция ретровирусов и у беспозвоночных, таких как *Drosophila*, *Caenorhabditis* и *Ascaris*. Показано, что МДГ4 (*gypsy*) *D. melanogaster* заимствовал ген *env* (ОРС3) у бакуловирусов, *Tas* у *A. lumbricoides* — у герпесвирусов (вирусы обоих классов содержат двунитевую ДНК и не имеют в жизненном цикле стадии РНК-интермедиата), *Cer* у *C. elegans* — у флеловирусов (содержащих одонитевую РНК) (Malik et al., 2000). Такая же эволюционная стратегия известна и для растений в случае каулимовирусов, близких к ретротранспозонам беспозвоночных типа МДГ4 (*gypsy*) и ретровирусам позвоночных (Koonin et al., 1991). Экспериментально показано, что ретротранспозо-

ны с длинными концевыми повторами могут внедряться в геном бакуловирусов. По-видимому, в результате последующих рекомбинационных событий могло происходить объединение геномов ретротранспозонов и бакуловирусов (Koonin et al., 1991). Действительно, МДГ4 (*gypsy*), ранее существовавший как обычный ретротранспозон, приобрел готовый ген *env*, уже прошедший естественный отбор и эффективно функционировавший у бакуловирусов, успешно присоединив его к своему геному в виде ОРС3. Одновременно он приобрел и инфекционные свойства, превратившись в ретровирус, но в то же время сохранив все ранее присущие ему свойства ретротранспозона. Вирусы группы МДГ4 (*gypsy*) выделены в отдельное семейство *Metaviridae* нового класса, получившего название эррантивирусов насекомых (Voeke et al., 2006). Очевидно, приобретение генов, обеспечивающих вирулентные свойства, в ходе эволюции разных групп вирусов происходило многократно и независимо друг от друга.

Сочетание ОРС2 (*pol*) и ОРС3 (*env*) у ретротранспозонов насекомых оказалось удачным и как следствие было поддержано естественным отбором. ОРС2 МДГ4 (*gypsy*) *D. melanogaster* кодирует протеазу, обратную транскриптазу, РНКазу Н и интегразу (Hoffmann, Reichhart, 2002). До сих пор окончательно не известно, функционируют они в виде отдельных ферментов или одного полидоменного полипептида. Тем не менее показано, что интеграса в условиях *in vitro* может эффективно работать и в виде отдельного полипептида, специфически узнавая и разрезая последовательности нуклеотидов (Глухов и др., 2000). Считается, что она функционально предназначена для инсерции ДНК-копий, образующихся в результате обратной транскрипции, в сайты-мишени хозяйского генома в процессе ретротранспозиции. По краям встроенной копии формируется короткая дупликация хозяйской ДНК. Внедряя такие ДНК-копии МДГ4 (*gypsy*) в хромосомы дрозофилы, интеграса переводит их в состояние провируса. Хорошо известно, что ретротранспозон может исключаться из состава хромосомы за счет гомологичной рекомбинации между концевыми повторами, оставляя в сайте бывшей инсерции один из них (неточное вырезание). Если копия ретротранспозона, внедрившись в ген, вызвала его мутацию, в случае такого неточного вырезания его функция полностью не восстанавливается, и фенотип инсерционного мутанта не возвращается к норме. В то же время показано, что интеграса МДГ4 (*gypsy*) способна выполнять точные эксцизии МДГ4 (*gypsy*). Она узнает специфические последовательности по краям длинных концевых повторов и вырезает их, не оставляя дупликации в хозяйской ДНК. В таком случае наблюдается полная реверсия инсерционной мутации к дикому типу. Этот процесс зарегистрирован

in vivo как в геноме дрозофилы в системе *MS—SS* (Кузин и др., 1994; Kuzin et al., 1994), так и в специальной биоплазмидной системе в клетках *Escherichia coli* (Нефедова и др., 2006). Таким образом, действительно интеграса МДГ4 (*gypsy*) может осуществлять его точное вырезание и, следовательно, ретротранспозон может самостоятельно исключаться из сайта инсерции хромосомы хозяйской клетки по точному механизму. В таком случае инсерционные копии МДГ4 (*gypsy*) могут рассматриваться как эндогенные проретровирусы, а точно вырезанные и упакованные в белковый капсид — как эндогенные ретровирусы. Вполне возможно, что последовательная смена событий по схеме “интеграция — точное исключение” может приводить не только к дальнейшей транспозиции в новые сайты хозяйского генома, но и к переходу ретротранспозона из состояния провируса в состояние инфекционного вируса. Показано, что вирусные частицы МДГ4 (*gypsy*), формирующиеся в питающих и фолликулярных клетках, передаются в ооциты, инфицируя их (Pelisson et al., 1994; Song et al., 1994). Известно, что близкий к нему ретровирус-ретротранспозон *ZAM* передается из фолликулярных клеток яичника в ооциты посредством эндосом и экзосом во время транспорта желтка (Brasset et al., 2006). Таким образом, жизненный цикл ретровирусов дрозофилы не ограничивается внутриклеточными событиями, хотя вопрос о том, могут ли они экскретироваться в гемолимфу или окружающую среду, остается открытым.

Совершенно очевидно, что приобретение инфекционных свойств расширяет сферу биологических последствий функционирования ретротранспозонов в геноме организма-хозяина. Наряду с генетической нестабильностью как следствием транспозиции, они становятся способными к высокоэффективному горизонтальному переносу наследственной информации, который описан у дрозофилы даже для неинфекционных групп мобильных элементов (*P. mariner* (Clark et al., 1994; Prud’homme et al., 1995), в другие ретротранспозоны (Jordan et al., 1999)). Это увеличивает вероятность переноса генетической информации не только на межпопуляционном, но и на межвидовом уровне. Так, МДГ4 (*gypsy*) широко распространен в подгруппе *D. melanogaster*, но встречается также и у других неродственных видов *Drosophila*, в которые он мог распространиться путем горизонтального и вертикального переноса (Terzian et al., 2000).

Таким образом, для МДГ4 (*gypsy*) характерна двойственная природа: с одной стороны, это типичный ретротранспозон с длинными концевыми повторами, способный к активным транспозициям, с другой — это настоящий вирус (ретровирус, эррантивирус, метавирус), обладающий инфекционностью и способностью встраиваться в хозяйский геном, переходя в состояние эндогенного прови-

руса, и исключаться из него. При рассмотрении двух уникальных свойств МДГ4 (*gypsy*) закономерно возникает вопрос об их взаимоотношениях.

С одной стороны, очевидно, что в роли инфекционного ретровируса могут выступать только полноразмерные “активные” копии МДГ4 (*gypsy*), способные к ретротранспозиции (Kim et al., 1994). С другой — известно, что их транспозиции могут происходить не во всех клетках дрозофилы и далеко не во всех линиях *D. melanogaster*. В большинстве случаев полный спектр известных в настоящее время свойств МДГ4 (*gypsy*) не проявляется, и ретротранспозон находится в клетках в репрессированном состоянии. Поскольку этот эррантивир может рассматриваться как внутриклеточный паразит дрозофилы, в организме и клетках хозяина должны существовать механизмы, препятствующие его бесконтрольному размножению и перемещению по геному. Действительно, в обычных линиях *D. melanogaster*, как правило, наблюдается 1–5 копий МДГ4 (*gypsy*) в эухроматиновых районах хромосом. В генетически нестабильных линиях, в которых наблюдаются активные его транспозиции, это число возрастает, но никогда не превышает 35–40 (Ким и др., 1989; Kim et al., 1990). Очевидно, существует верхняя граница амплификации этого мобильного генетического элемента. Эта закономерность отражает существование “токсического” эффекта большого числа копий МДГ4 (*gypsy*). Вероятно, они сильно нарушают процессы жизнедеятельности клеток, и те из них, в которых аккумулируется больше критического числа копий этого ретротранспозона, погибают. Об этом свидетельствуют высокая частота летальных мутаций, множественные нарушения индивидуального развития и некротические изменения в тканях особей тех линий дрозофилы, в которых наблюдается активизация транспозиций МДГ4 (*gypsy*).

Очевидно, у *D. melanogaster* имеется врожденный специфический иммунитет против МДГ4 (*gypsy*), позволяющий в нормальных условиях ограничивать его существование интегрированным состоянием в хозяйских хромосомах. В этой ситуации МДГ4 (*gypsy*) ведет себя как обычный стабильный ретротранспозон. В условиях, нарушающих такой иммунитет, наблюдается генетическая нестабильность и проявляются инфекционные свойства этого ретротранспозона-ретровируса. Подобные изменения наблюдаются в культуре клеток (Chalvet et al., 1998), где снимается организменный контроль и многие процессы осуществляются иначе, чем *in vivo*. У дрозофилы врожденный иммунитет к экзогенным инфекциям представляет собой быстрый координированный целенаправленный ответ, нейтрализующий внешние вирулентные факторы. Известно, что общий иммунитет к грибам и грамположительным бактериям контролируется каскадом генов, из которых ключевым является *Toll*, а в устойчивости

к грамотрицательным бактериям первостепенную роль играет ген *Imd*. При этом иммунологические реакции у дрозофилы и млекопитающих оказываются во многом похожими. Неудивительно, что все гены, участвующие в защите организма от внешних инфекций, находятся под прямым действием естественного отбора как жизненно необходимые (Hoffmann, Reichhart, 2002; Wasserman, 2004).

Иммунность к эндогенному ретровирусу МДГ4 (*gypsy*) должна иметь иную природу, поскольку этот мобильный элемент постоянно присутствует в геноме, а его продукты — в нуклеоплазме и цитоплазме всех клеток. Действительно, у *D. melanogaster* идентифицирован особый локус *flamenco* (Prud'homme et al., 1995), который выполняет роль регулятора транспозиций МДГ4 (*gypsy*). В линиях дрозофилы, несущих нормальный аллель *flamenco*, независимо от структуры МДГ4 (*gypsy*) и его принадлежности к “активному” или “неактивному” подсемейству, перемещения этого элемента не регистрируются. Такие “непермиссивные” линии всегда стабильны. Если же *flamenco* оказывается в мутантном состоянии, как в “пермиссивных” линиях *MS* (Ким и др., 1999) и *MG* (Prud'homme et al., 1995), в геноме которых имеется активный вариант МДГ4 (*gypsy*), наблюдается проявление полного комплекса свойств генетической нестабильности. Локус *flamenco* расположен в прицентромерном гетерохроматиновом районе X-хромосомы, где локализуется в цитогенетической подсекции 20A1-3 (Prud'homme et al., 1995). Несмотря на то что механизм действия локуса *flamenco* пока не известен, не увенчались успехом попытки его клонировать, а также сложная организация района, в котором он расположен (Robert et al., 2001), совершенно очевидно, что *flamenco* действительно контролирует транспозиции МДГ4 (*gypsy*). Только в присутствии мутантных аллелей *flamenco* в клетках дрозофилы в результате альтернативного сплайсинга синтезируется функциональный белок *env*, необходимый для развития инфекционного процесса (Pelisson et al., 1994), и происходят точные эксцизии МДГ4 (*gypsy*) (Кузин и др., 1994; Kuzin et al., 1994). Таким образом, локус *flamenco* одновременно с транспозицией МДГ4 (*gypsy*) контролирует и инфекционные свойства этого эррантивируса. Очевидно, именно этот локус и является основным компонентом специфической иммунности *D. melanogaster* к МДГ4 (*gypsy*) как к ретровирусу. Поэтому, для того чтобы проявлялся полный спектр свойств МДГ4 (*gypsy*), присутствия в клетке полноценного МДГ4 (*gypsy*) недостаточно. Кроме этого необходимо, чтобы локус *flamenco* хозяйского генома находился в мутантном состоянии.

При исследовании полиморфизма структуры МДГ4 (*gypsy*) и статуса локуса *flamenco* в многочисленных лабораторных линиях различного происхождения и природных популяциях было обна-

ружено, что, как правило, в них реализуется лишь одно из двух перечисленных выше условий (Кусулиду и др., 2001; Разоренова и др., 2001). Именно поэтому они оказываются стабильными и ведут себя “нормально”. Одни несут мутации в локусе *flamenco*, но не имеют полноценного МДГ4 (*gypsy*), в других наблюдается противоположная ситуация. В третьих нет ни активного МДГ4 (*gypsy*), ни мутаций *flamenco*. Эта закономерность, очевидно, является отражением результатов естественного отбора, направленного против дестабилизации генома, которая достигается либо прямо путем транспозиции МДГ4 (*gypsy*) в качестве ретротранспозона, либо путем инфекционного распространения его как ретровируса с последующей транспозицией. Таким образом, процветание популяций *D. melanogaster* и вида в целом обеспечивается сопряженной эволюцией МДГ4 (*gypsy*) и контролирующего его локуса хозяйского генома — *flamenco* (Pelisson et al., 1997). Учитывая, что в геноме дрозофилы, вероятно, имеется множество видов эндогенных ретровирусов, лишь одним из примеров которых является МДГ4 (*gypsy*), можно представить, насколько масштабными должны быть усилия хозяйского генома, направленные на сохранение целостности и стабильности. В то же время совершенно очевидно, что геномы разных, даже систематически сильно удаленных видов не изолированы друг от друга, а постоянно обмениваются компонентами, приобретая или заимствуя новые свойства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Глухов И.Л., Ильин Ю.В., Иванов В.А. 2000. Специфическая эндонуклеазная активность интеграты ретротранспозона МДГ4 (*gypsy*) // Молекулярная биология. **34**. № 2. 277—284.
- Ким А.И., Беляева Е.С. 1986. Транспозиции МДГ4 на фоне неизменной локализации других мобильных элементов в мутаторной линии *Drosophila melanogaster*, характеризующейся генетической нестабильностью // Докл. АН СССР. **289**. № 5. 1248—1252.
- Ким А.И., Беляева Е.С., Ларкина З.Г., Асланян М.М. 1989. Генетическая нестабильность и транспозиции мобильного элемента МДГ4 в мутаторной линии *Drosophila melanogaster* // Генетика. **25**. № 10. 1747—1756.
- Ким А.И., Пасюкова Е.Г., Карпова Н.Н., Разоренова О.В. 1999. Генетический контроль транспозиций мобильных элементов дрозофилы // Генетика. **35**. № 11. 1511—1521.
- Кузин А.Б., Любомирская Н.В., Ильин Ю.В., Худайбергенова Б.М., Ким А.И. 1994. Горячая точка встраивания ретротранспозона МДГ4 в локус *forked* и его точное вырезание // Докл. РАН. **335**. № 5. 656—658.
- Кусулиду Л.К., Карпова, Н.Н., Разоренова О.В., Глухов И.А., Ким А.И., Любомирская Н.В., Ильин Ю.В. 2001. Мобильный генетический элемент МДГ4 (*gypsy*) в линиях *Drosophila melanogaster*. Особенности структуры и регуляции транспозиции // Генетика. **37**. № 12. 1587—1597.
- Любомирская Н.В., Архипова И.Р., Ильин Ю.В., Ким А.И. 1990. Клонирование и молекулярный анализ ретротранспозона МДГ4 из двух линий *Drosophila melanogaster*, различающихся по генетической нестабильности // Генетика. **26**. № 12. 2101—2110.
- Любомирская Н.В., Шостак Н.Г., Кузин А.Б., Худайбергенова Б.М., Ильин Ю.В., Ким А.И. 1994. Введение единичной транспозиционно активной копии МДГ4 в геном стабильной линии *Drosophila melanogaster* вызывает генетическую нестабильность // Генетика. **30**. № 6. 743—748.
- Нефедова Л.Н., Любомирская Н.В., Ильин Ю.В., Ким А.И. 2006. Точные экзцизии длинных концевых повторов ретротранспозона МДГ4 (*gypsy*) *Drosophila melanogaster*, регистрируемые в клетках *Escherichia coli*, обусловлены его интегративной функцией // Генетика. **42**. № 12. 1654—1661.
- Разоренова О.В., Карпова Н.Н., Смирнова Ю.Б., Кусулиду Л.К., Ренева Н.К., Субочева Е.А., Ким А.И., Любомирская Н.В., Ильин Ю.В. 2001. Межлинейное рас-

* * *

пределение и особенности структуры двух подсемейств ретротранспозона *Drosophila melanogaster* МДГ4 (*gypsy*) // Генетика. **37**. № 2. 175–182.

Arkhipova I.R., Lyubomirskaya N.V., Ilyin Yu.V. 1995. Molecular Biology Intelligence Unit: *Drosophila* Retrotransposons. Austin, Texas R.G.

Boeke J.D., Eickbush T.H., Sandmeyer S.B., Voytas D.F. 2006. Virus taxonomy: ICTV VIIth Report / Ed. F.A. Murphy. New York. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs_index.htm

Brasset E.E., Taddei A.R., Arnaud F.F., Faye B.B., Fausto A.M., Mazzini M.M., Giorgi F.F., Vaury C.C. 2006. Viral particles of the endogenous retrovirus ZAM from *Drosophila melanogaster* use a pre-existing endosome/exosome pathway for transfer to the oocyte // Retrovirology. **3**. N 1. 25.

Chalvet F., Debec A., Marcaillou C., Rougeau, Bucheton A. 1998. Morphological and molecular characterization of new *Drosophila* calls lines established from a strain permissive for *gypsy* transposition // In vitro cell Dev. Biol. Anim. **34**. 799–804.

Clark J.B., Maddison W.P., Kidwell M.G. 1994. Phylogenetic analysis supports horizontal transfer of P transposable elements // Mol. Biol. Evol. **11**. N 1. 40–50.

Coffin J.M., Hughes S.H., Varmus H.E. 1999. Retroviruses. Cold Spring Harbor Laboratory Press (NY).

Hoffmann J.A., Reichhart J.M. 2002. *Drosophila* innate immunity: an evolutionary perspective // Nature immunology. **3**. N 2. 121–126.

Ilyin Y.V., Lyubomirskaya N.V., Kim A.I. 1991. Retrotransposon *gypsy* and genetic instability in *Drosophila* // Genetica (Netherlands). **85**. N 1. 13–22.

Jordan I.K., Matyunina L.V., McDonald J.F. 1999. Evidence for the recent horizontal transfer of long terminal repeat transposon // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **96**. 12621–12625.

Kim A.I., Belyaeva E.S., Aslanian M.M. 1990. Autonomous transposition of *gypsy* mobile elements and genetic instability in *Drosophila melanogaster* // Mol. Gen. Genet. **224**. N 2. 303–308.

Kim A.I., Lyubomirskaya N.V., Belyaeva E.S., Shostak N.G., Ilyin Y.V. 1994. The introduction of transposonally active copy of a retrotransposon *gypsy* into the stable strain of *Drosophila melanogaster* // Mol. Gen. Genet. **242**. N 4. 472–477.

Kim A.I., Terzian C., Santamaria P., Pelisson A., Prud'homme N., Bucheton A. 1994. Retroviruses in invertebrates: the *gypsy* retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of *Drosophila melanogaster* // Proc. Natl. Acad. Sci (USA). **91**. N 4. 1285–1289.

Koonin E.V., Mushegian A.R., Ryabov E.V., Dolja V.V. 1991. Diverse groups of plant RNA and DNA viruses share related movement proteins that may possess chaperone-like activity // J. Gen. Virol. **72**. 2895–2903.

Kuzin A.B., Lyubomirskaya N.V., Khudaibergenova B.M., Ilyin Y.V., Kim A.I. 1994. Precise excision of the retrotransposon *gypsy* from the forked and cut loci in a genetically unstable *D. melanogaster* strain // Nucleic Acids Res. **22**. N 22. 6441–6445.

Lecher P., Bucheton A., Pelisson A. 1997. Expression of the *Drosophila* retrovirus *gypsy* as ultrast-

ructually detectable particles in the ovaries of flies carrying a permissive flamenco allele // J. Gen. Virol. **78**. N 9. 2379–2378.

Lim J.K., Simmons M.J., Raymond J.D., Cox N.M., Doll R.F., Culbert T.P. 1983. Homologue destabilization by a putative transposable element in *Drosophila melanogaster* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **80**. N 21. 6624–6627.

Lyubomirskaya N.V., Smirnova Y.B., Razorenova O.V., Karpova N.N., Surkov S.A., Avedisov S.N., Kim A.I., Ilyin Y.V. 2001. Two variants of *Drosophila melanogaster* retrotransposon *gypsy* (*mdg4*): structural and functional differences, distribution in fly stocks // Mol. Gen. Genet. **265**. N 2. 367–374.

Malik H.S., Henikoff S., Eickbush T. 2000. Poised for contagion: Evolutionary origins of the infection abilities of invertebrate retroviruses // Genome research. **10**. N 9. 1307–1318.

McClintock B. 1951. Chromosome organization and genic expression // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. **16**. 13–47.

Mejlumian L., Pelisson A., Bucheton A., Terzian C. 2002. Comparative and functional studies of *Drosophila* species invasion by the *gypsy* endogenous retrovirus // Genetics. **160**. N 1. 201–209.

Pelisson A., Song S.U., Prud'homme N., Smith P.A., Bucheton A., Corces V.G. 1994. *Gypsy* transposition correlates with the production of a retroviral envelope-like protein under the tissue-specific control of the *Drosophila flamenco* gene // EMBO J. **13**. 4401–4411.

Pelisson A., Teyssset L., Chalvet F., Kim A., Prud'homme N., Terzian C., Bucheton A. 1997. About the origin of retroviruses and co-evolution of the *gypsy* retrovirus with the *Drosophila flamenco* host gene // Genetica (Netherlands). **100**. N 1. 29–37.

Prud'homme N., Gans M., Masson M., Terzian C., Bucheton A. 1995. Flamenco, a gene controlling the *gypsy* retrovirus of *Drosophila melanogaster* // Genetics. **139**. N 2. 697–711.

Roberson H.M. 1997. Multiple mariner transposons in flatworms and hydras are related to those of insects // J. Hered. **88**. 195–201.

Robert V., Prud'homme N., Kim A., Bucheton A., Pelisson A. 2001. Characterization of the flamenco region of the *Drosophila melanogaster* genome // Genetics. **158**. 701–713.

Song S.U., Gerasimova T., Kurkulos M., Boeke J.D., Corces V.G. 1994. An *env*-like protein encoded by a *Drosophila* retroelement: evidence that *gypsy* is an infectious retrovirus // Genes Dev. **8**. 2046–2057.

Song S.U., Kurkulos M., Boeke J.D., Corces V.G. 1997. Infection of the germ line by retroviral particles produced in the follicle cells: a possible mechanism for the mobilization of the *gypsy* retroelement of *Drosophila* // Development. **124**. N 14. 2789–2798.

Terzian C., Ferraz C., Demaille J., Bucheton A. 2000. Evolution of the *gypsy* endogenous retrovirus in the *Drosophila melanogaster* subgroup // Mol. Biol. Evol. **17**. N 6. 908–914.

Wasserman S.A. 2004. Nature's fortress against infection // *Nature immunology*. **5**. N 5. 474–475.

Xiong Y., Eickbush T.H. 1990. Origin and evolution of retroelements based on their reverse transcriptase sequences // *EMBO J.* **9**. 3353–3362.

Поступила в редакцию
18.04.08

**MOBILE ELEMENT *GYPHY* (MDG4) — ENDOPARASITE
OF *DROSOPHILA MELANOGASTER*: REGULATION
OF TRANSPOSITION AND INFECTIVE PROPERTIES**

A.I. Kim

Some properties of endogenous invertebrates retroviruses belonging to Errantiviridae (*Metaviridae*) are analyzed learning by example of mobile element *gypsy* of *Drosophila melanogaster*. Possible evolution events and mechanisms of their origin from retrotransposons by joining with genes from viruses of different systematic groups are considered. The most important role of the locus *flamenco* in a processes of inner immunity to *gypsy* in *Drosophila melanogaster* is affirmed.

Key words: *genetic instability, retroviruses, retrotransposons, mobile elements, horizontal transfer, immunity.*

Сведения об авторе

Ким Александр Иннокентьевич — докт. биол. наук, сотр. кафедры генетики биологического факультета МГУ. Тел. 939-42-53; e-mail: aikim57@mail.ru