

Эксперимент длиною в полвека

О.В. ИОВЛЕВА

Санкт-Петербургский филиал Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН,
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
oioleva@mail.ru

На протяжении пятидесяти лет выполняется уникальный по масштабам селекционно-генетический эксперимент, начатый Л.З. Кайдановым в 1966 году. Получены линии дрозофилы, различающиеся по признаку «половая активность самцов». Показано, что низкоактивная линия НА отличается от родственной ей высокоактивной линии ВА комплексом признаков. В линии НА и родственных ей низкоактивных линиях были выявлены мутации, понижающие жизнеспособность их носителей. Линия НА и родственные ей низкоактивные линии, в отличие от высокоактивных линий, характеризуются высоким уровнем спонтанного мутирования. Генетическая гетерогенность, сохраняющаяся в линиях несмотря на длительный инбридинг, по-видимому, связана с закономерным перемещением ретротранспозонов (МДГ1) и *hobo*-элементов, присутствующих в изучаемых линиях. В статье кратко описаны основные этапы работы.

Ключевые слова: дрозофила, половая активность самцов, инбредные линии, мутации жизнеспособности, ретротранспозоны, *hobo*-элементы.

20 февраля 2016 года известному генетику, ведущему специалисту в области генетических основ эволюции Леониду Зиновьевичу Кайданову исполнилось бы 80 лет. Леонид Зиновьевич создал новое направление в науке, связанное с раскрытием генетических последствий отбора по адаптивно важным признакам. На протяжении пятидесяти лет выполняется уникальный по масштабам селекционно-генетический эксперимент, начатый Л.З. Кайдановым в 1966 году: селекция линии *Drosophila melanogaster* с низкой половой активностью самцов, которую сначала называли НПА (низкая половая активность), а потом за ней закрепилось название НА (низкоактивная). К настоящему моменту линия НА и родственные ей линии прошли более 1175 поколений инбредного разведения.

Первый этап: получение линий НА и ВА

Отбор линии НА (низкая половая активность самцов) был начат летом 1966 г. из природной популяции «Ессентуки» (Северный Кавказ).

В исходном поколении было взято 12 самок, выловленных в природе, и в их потомстве отдельно по семьям произведена индивидуальная оценка самцов. Каждый самец оценивался по длительности задержки первого спаривания после помещения его к четырём девственным самкам дикого типа. Линию, селективируемую на низкую половую активность самцов, поддерживали путём тесного инбридинга (индивидуальные скрещивания братьев и сестер). В качестве контроля взяли линию дикого типа К-1, которую разводили аутбредно, без отбора.

Межлинейных различий удалось достигнуть только к 14-му поколению. Селекция шла с трудом несмотря на то, что в каждом поколении отбраковывали 80–90%

испытанных самцов. Резко выраженными и устойчивыми различия между низкоактивной линией и линией дикого типа стали лишь к 39-му поколению отбора. На последующих этапах селекции отбраковывали не более 50 % самцов. Те отводки, в которых пытались усилить отбор, погибали (Кайданов и др., 1969).

Самцы дикого типа вступают в спаривание в течение первых трёх-пяти минут после помещения их в стаканчик к девственным самкам. Процесс копуляции у дрозофилы длится 20 минут. Самцы линии НА начинают спариваться лишь спустя 30 минут после помещения их к самкам. 15–20 % самцов линии НА вообще не спариваются за два часа наблюдения. Процесс развития у дрозофилы от яйца, отложенного самкой, до появления взрослого насекомого длится 10 дней при температуре +25 °С (если развитие происходит при температуре ниже +25 °С, оно замедляется). В лабораториях, в которых ведутся работы с дрозофилой, есть специально оборудованные помещения, где поддерживается постоянная температура +25 °С. Это даёт возможность каждые десять дней получать новое поколение мух.

На 70-м поколении отбора линии НА, когда начальный этап эксперимента уже можно было считать успешным (линия НА четко отличалась от контроля по своим поведенческим параметрам), Кайданов усложнил схему эксперимента. Из линии НА был начат возвратный отбор на высокую (нормальную) активность самцов (рис. 1). Селекция линии ВА (высокая половая активность самцов) быстро увенчалась успехом. Полученная линия ВА превосходила линию НА как по половой активности самцов, так и по общей жизнеспособности, приближаясь по этим показателям к контрольной линии дикого типа. 80–96 % самцов линий К-1 и ВА спаривались за первые 30 минут пребывания с самками. В линии НА за два часа наблюдения в спаривание вступали 20 % самцов, тогда как 30–40 % самцов вообще не вступали в спаривание (Кайданов, 1979).

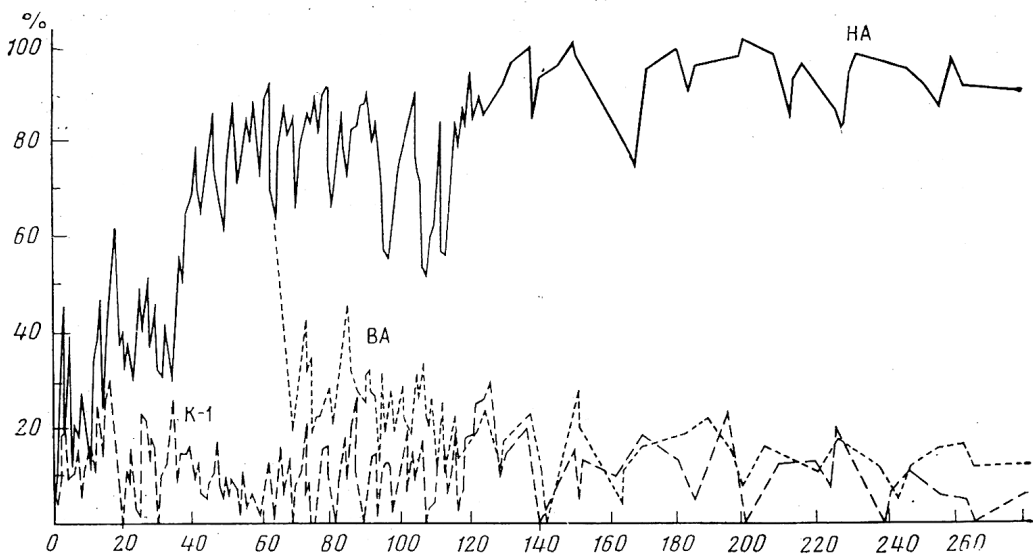


Рис. 1. Ход отбора на различия по половой активности самцов в линиях НА и ВА. Ось абсцисс — поколения отбора, ось ординат — доля (%) низкоактивных самцов, давших задержку спаривания свыше 30 минут, в каждом поколении.

К-1 — контрольная линия дикого типа

Отбор на низкую половую активность самцов коррелятивно привёл к падению половой рецептивности самок. При подсадке к одной половозрелой самке линии НА трёх самцов линии дикого типа *Canton-S* за 30 минут спарилось 48 % особей, тогда как в опыте с самками линии *Canton-S* этот показатель составил 84 % (Кайданов, 1979).

В линии НА из 120–140 семей, которые ставились в каждом поколении на размножение путем индивидуальных скрещиваний братьев и сестёр, потомство появилось лишь в 30–40 % семей. В линии ВА, которая поддерживалась по аналогичной схеме, размножается 75–90 % семей. Подсчёт особей, приходящихся в среднем на семью в потомстве одной пары мух, показал, что в линии НА их число составляет $37,0 \pm 4,4$, тогда как в линии ВА — $91,0 \pm 5,1$ (Кайданов, 1979). Таким образом, можно видеть, что большинство особей в линии НА стали стерильными, а у остальных резко уменьшилась плодовитость, хотя методика отбора затрагивала только уровень половой активности, а не эти упомянутые признаки.

Стоит отметить, что соотношение по полу в линии НА резко сдвинуто в сторону самцов. К 200–250-му поколению отбора количество самцов в линии НА превысило количество самок примерно в два раза (Кайданов, 1979), такое превосходство сохраняется до сих пор. Как любил шутить Леонид Зиновьевич, «не умением, так числом...» Сдвига в соотношении по полу не наблюдается ни в линии ВА, ни в других высокоинбредных линиях, имеющих общее происхождение с линией НА.

По характеру поведения мухи линии НА напоминают насекомых, вступающих в диапаузу. Они часами оцепенело сидят на поверхности питательной среды или стенках стаканчика. Мухи линии ВА, напротив, отличаются весьма высокой двигательной активностью.

При разведении линии НА авторы столкнулись с эффектом «горлышка бутылки» (Кайданов, 1979): в среднем через каждые 12–15 поколений предками всего последующего потомства оказывается одна пара мух. Жесткая элиминация в линии НА происходит за счёт низкой половой активности, низкой плодовитости и жизнеспособности мух этой линии.

В процессе селекции линии НА несколько раз проводили гибридологический анализ различий по половой активности самцов. Полученные результаты свидетельствовали о постепенном формировании генетического аппарата, контролирующего селектуемый признак.

При скрещивании мух линии НА с мухами дикого типа (линия К-1) на первых этапах отбора во всех случаях наблюдали полное доминирование высокой половой активности над низкой (Кайданов и др., 1969; цит. по: Кайданов, 1979). Через 200 поколений после начала отбора были получены иные результаты. Аспиранткой Кайданова Инной Робертовной Полэ было показано, что высокий уровень активности сохраняли гибридные самцы F_1 , получившие X-хромосому от матерей дикого типа. В реципрокном варианте скрещиваний самцы F_1 (с X-хромосомой из линии НА) проявляли достоверно более низкую активность. Сходный характер различий наблюдали и при гибридизации линий НА и ВА. Важная роль X-хромосомы в детерминации межлинейных различий по половой активности была показана при сравнении самцов ХО, получивших X-хромосому из линии НА и получивших её из линии ВА. Первые намного уступают вторым (Полэ, Кайданов, 1978а).

С помощью рекомбинационного анализа И.Р. Полэ изучала распределение мутаций, редуцирующих половую активность самцов, вдоль X-хромосомы в линии НА (Полэ, Кайданов, 1978б). Кроссоверные самцы с проксимальным концом X-хромосомы

(граница этого района проходит вблизи гена *f*) из линии НА близки по данному признаку к самцам самой линии НА. Таким образом, в ходе селекции в данном районе X-хромосомы произошло накопление мутаций, в значительной мере определяющих низкую половую активность самцов.

Несмотря на десятки поколений инбредного разведения, в линии НА сохранялась наследственная гетерогенность. Доказательством этому служила легкость возвратного отбора на высокую половую активность самцов. Оценка концентрации летальных и полуплетальных мутаций в больших аутозомах линий НА и ВА, произведённая на 99–117-м поколениях отбора, показала интересный результат (Кирпичникова, Кайданов, 1973). Около половины хромосом 2 линии НА содержали полуплетальные и субвитаальные мутации, тогда как в линии ВА концентрация таких мутаций значительно более низкая. В хромосомах 3 обеих линий частота встречаемости мутаций, понижающих жизнеспособность, была невелика. Таким образом, был обнаружен факт насыщенности линии НА вредными мутациями, сконцентрированными преимущественно в хромосомах 2. Возвратный отбор на высокую половую активность, очевидно, сопровождался очищением линии от вредных мутаций.

Л.З. Кайданов предположил, что источником накопления вредных мутаций в линии НА являются селективные процессы, то есть искусственный отбор по адаптивно важному признаку в минус-сторону, и повышенная мутабельность линии как следствие предшествующего отбора (Кайданов, 1975). Действительно, частота спонтанного возникновения рецессивных летальных и полуплетальных мутаций в хромосомах 2 линии НА на порядок выше обычно находимых частот спонтанного мутирования. Эти результаты были получены в работе Виктории Николаевны Горбуновой¹, аспирантки Кайданова (Горбунова, Кайданов, 1975). Была показана высокая частота аллелизма этих мутаций. Коэффициенты аллелизма рецессивных летальных мутаций, выделенных на разных поколениях отбора, варьируют от 7–10 % до 25 %. Для полуплетальных и субвитаальных мутаций коэффициенты аллелизма в отдельных выборках достигали 70 % (Горбунова, Кайданов, 1975; 1976). С помощью рекомбинационного анализа установили, что одна хромосома несет иногда несколько различных вредных мутаций. Локализация ряда мутаций показала, что высокомутабельные локусы распределены в прицентромерном районе и в дистальном конце левого плеча хромосомы 2 (Кайданов, 1979).

В хромосомах 2 линии НА регулярно, хотя значительно реже, чем вредные мутации, возникают супервитаальные мутации, повышающие жизнеспособность (Горбунова, Кайданов, 1975). Некоторые из них обладают супрессорным действием и способны подавлять действие сцепленных с ними вредных мутаций. Это было показано путем отделения тех и других мутаций друг от друга в результате кроссинговера. В линии НА под действием искусственного отбора супервитаальные мутации элиминируются, тогда как в линии ВА они накапливаются. В этом заключается важнейшее различие генетических систем линий НА и ВА (Кайданов, 1979).

В результате длительной селекции линий НА и ВА на различия по репродуктивной функции произошло формирование в низкоадаптивной линии НА комплекса генетически контролируемых изменений, важнейшие из которых затронули нейроэндокринную систему мух. Это стало предметом специальных исследований, проводившихся совместно с коллегами из других научно-исследовательских институтов страны (Е.В. Савватеевой, А.Н. Пахомовым, Л.В. Неумывакиным, В.В. Пономаренко, Е.И. Каракиным,

¹ См. статью В.Н. Горбуновой (2016) в этом же номере.

Н.В. Прасоловой, Л.И. Корочкиным, М.Ж. Сухановой, Н.Е. Грутенко, Т.И. Опаринной и другими). Для линии НА были показаны: низкая активность ювенильного гормона и изменение его метаболизма, низкое содержание универсального клеточного регулятора цАМФ, ненормальный спектр ацетилхолинэстеразы, низкая общая активность эстеразы-6, изменённый состав нейтропептидов мозга, высокий уровень перекисного окисления липидов и низкая активность щелочной фосфатазы, которая контролирует содержание биогенных аминов (дофамина и октопамина) у дрозофилы. Множественность отклонений от нормы в линии НА позволила высказать предположение о том, что в ней возникли нарушения ключевых звеньев общего метаболизма либо регуляторных систем общеорганизменного значения. Наблюдаемые изменения признаков являются следствием такого «глубинного нарушения» (Кайданов и др., 1994; 1997).

Итак, первый этап селекционно-генетического эксперимента (F_1-F_{300}) по изучению последствий отбора в высокоинбредных линиях дрозофилы к концу 1970-х гг. можно было считать законченным. Он привёл к следующим результатам:

1. Путем отбора на снижение половой активности самцов, а затем возвратного отбора по этому признаку получены две контрастные линии, НА (низкоактивная) и ВА (высокоактивная), которые различаются по целому комплексу адаптивно важных свойств: жизнеспособности, фертильности, соотношению полов, двигательной активности, гормональному статусу и т.д.
2. Несмотря на то, что линии НА и ВА прошли одинаково долгий путь инбредного разведения, линия ВА превосходит линию НА по перечисленным выше показателям. Следовательно, инбредная депрессия определяется не столько инбридингом как таковым, сколько характером и направлением отбора, который его сопровождает.
3. В результате длительного отбора в линии НА сформировалась генотипическая система, характеризующаяся высокой концентрацией мутаций половой активности в проксимальной части X-хромосомы и мутаций, понижающих жизнеспособность, в хромосомах 2. Их взаимодействие определяет резкое снижение половой активности самцов линии НА.
4. Генетическая природа различий между линиями НА и ВА в значительной мере сводится к разному соотношению в них мутаций, влияющих на жизнеспособность. Линия НА содержит огромный груз рецессивных мутаций, понижающих жизнеспособность. Возвратный отбор приводит к очищению от этого груза вредных мутаций и к накоплению в линии ВА супервитальных мутаций.
5. Несмотря на длительное инбредное разведение, линии НА присуща большая генотипическая изменчивость, которая поддерживается за счет высокой частоты спонтанного мутирования. Высокая интенсивность мутирования в линии НА, по-видимому, связана с жёстким отбором по адаптивно важному признаку в минус-направлении.

Второй этап: создание коллекции родственных линий

Для второго этапа селекционно-генетического эксперимента характерно создание коллекции родственных линий, ведущих начало от линий НА или ВА и селекционируемых в противоположных направлениях (рис. 2). Эту работу Л.З. Кайданов с аспирантами

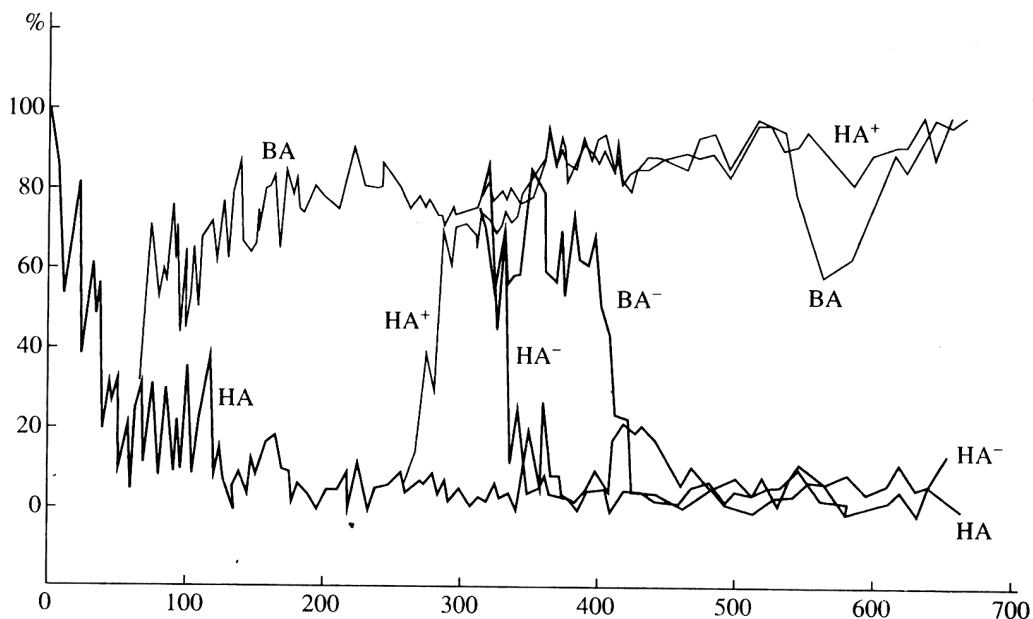


Рис. 2. Процесс отбора инбредных линий *Drosophila melanogaster* на различия по половой активности самцов.

По оси абсцисс — поколения отбора; по оси ординат — доля (%) высокоактивных самцов в каждом поколении. HA, HA⁻, VA⁻ — линии, селекционируемые на снижение половой активности самцов; HA⁺, VA — линии, селекционируемые на увеличение половой активности самцов

и сотрудниками стали проводить с конца 1970-х годов, то есть через 13 лет после начала эксперимента.

Предположив, что высокая наследственная гетерогенность линии HA будет способствовать большей эффективности отбора в ней по некоему новому, относительно нейтральному признаку, начали селекцию на увеличение числа брюшных щетинок у мух. На 263-м поколении разведения исходных линий HA и VA аспирант Л.З. Кайданова Нгемаджиной Хугуто (Республика Чад) провёл селекцию трех линий — HA⁺, HA⁰ и VA⁺. В линии HA⁺ проводили отбор на увеличение числа брюшных щетинок, а также возвратный отбор на повышение жизнеспособности мух. В линии HA⁰ — только отбор на увеличение числа брюшных щетинок при сохранении особенностей исходной линии HA. В линии VA⁺, селекционируемой из линии VA, вели отбор на увеличение числа брюшных щетинок.

Результаты эксперимента оказались прямо противоположными предполагаемым. Отбор в линии HA⁰ не дал никаких результатов, в то же время отбор в линии VA⁺ при поддержании в ней основных исходных характеристик линии VA дал классическую картину возрастания брюшных щетинок. В линии HA⁺ селекция по числу щетинок успешно пошла только после того, как заметно возросли адаптивные свойства (жизнеспособность, фертильность и половая активность самцов). Таким образом, было установлено, что между высокоинбредными линиями, длительно селекционируемыми на различия по адаптивным признакам, существуют резкие различия в потенциальных возможностях ответа на отбор по новому признаку. Линия, отягощенная комплексом

инадаптивных свойств, является малоперспективной для дальнейшей селекции, и ответ на отбор происходит только после разрушения этого комплекса (Хугото и др., 1980).

Для характеристики генетических последствий отбора по адаптивно важным признакам Л.З. Кайдановым (Кайданов, 1979) был разработан новый методический приём, который заключается в регулярной оценке состава мутаций, влияющих на жизнеспособность, в селектируемых линиях. С помощью стандартной методики регулярно проводили изогенизацию хромосомы 2 (а в некоторых экспериментах и хромосомы 3) селектируемых линий дрозофилы и устанавливали их распределение по влиянию на жизнеспособность особей на преимагинальных стадиях. Исследование концентрации «нормальных» хромосом и хромосом, различающихся по влиянию на жизнеспособность, в исходных линиях HA и BA и их отводках позволило во многом раскрыть природу генетических процессов, развернувшихся в ходе селекции на увеличение числа брюшных щетинок. Уровень концентрации вредных мутаций в линии HA на 282 и 296-м поколениях инбредного разведения оставался очень высоким. Полулетальные и субвитальные мутации насыщали примерно половину её хромосом 2. Совершенно иная картина наблюдалась в линии BA . Хромосомы, дававшие полулетальный и субвитальный эффект, присутствовали в минимальном количестве. В то же время почти половина проанализированных хромосом 2 линии BA обладала супервитальным действием, заметно повышая жизнеспособность их носителей в гомозиготном состоянии. В линии HA^0 не произошло изменения концентрации вредных мутаций. В ходе селекции линии HA^+ происходило её постепенное освобождение от груза вредных мутаций и одновременное накопление супервитальных мутаций. К 14-му поколению отбора линии HA^+ , когда наметился сдвиг в селекции по числу брюшных щетинок, основную массу хромосом 2 составляли хромосомы, нормальные по проявлению. А ещё через десять поколений (в F_{24}) генетическая структура данной линии, характеризующаяся по составу мутаций, влияющих на жизнеспособность, уже ничем не отличалась от генотипической структуры линий BA и BA^+ .

Изучение динамики концентрации мутаций, влияющих на жизнеспособность, проводили при селекции HA^- на снижение половой активности самцов (Кайданов и др., 1983, Иовлева, 2001). Отбор повели из линии HA^+ . Ход отбора по половой активности и плодовитости представлен на рис. 3. В ходе селекции линии HA^- регулярно проводили анализ концентрации мутаций жизнеспособности. На рис. 4 представлены результаты экспериментов по определению состава мутаций жизнеспособности в хромосоме 2 линии HA^- , проводившихся на 7, 11, 14, 26 и 39-м поколениях отбора. Через семь поколений после начала отбора на понижение половой активности линия HA^- не отличалась от родительской линии HA^+ по содержанию мутаций жизнеспособности в хромосоме 2. Затем происходит возрастание частоты супервитальных мутаций. На 14-м поколении отбора линии HA^- 98% проанализированных хромосом 2 содержали супервитальные мутации и только по одному проценту хромосом 2 оказывали субвитальное или нормальное действие на своих гомозиготных носителей. Снижения концентрации супервитальных мутаций не произошло вплоть до 26-го поколения. В течение этого периода половая активность самцов, как видно из рис. 4, колебалась в пределах 16,2–70,3%, а численность семьи — в пределах 43,6–106,2 особей. Наблюдаемое отсутствие эффекта искусственного отбора в течение почти 30 поколений, очевидно, было связано с мощным противодействием естественного отбора: естественный отбор удерживал в линии HA^- жизнеспособных особей с высоким уровнем активности, которые несли в хромосомах 2 супервитальные мутации.

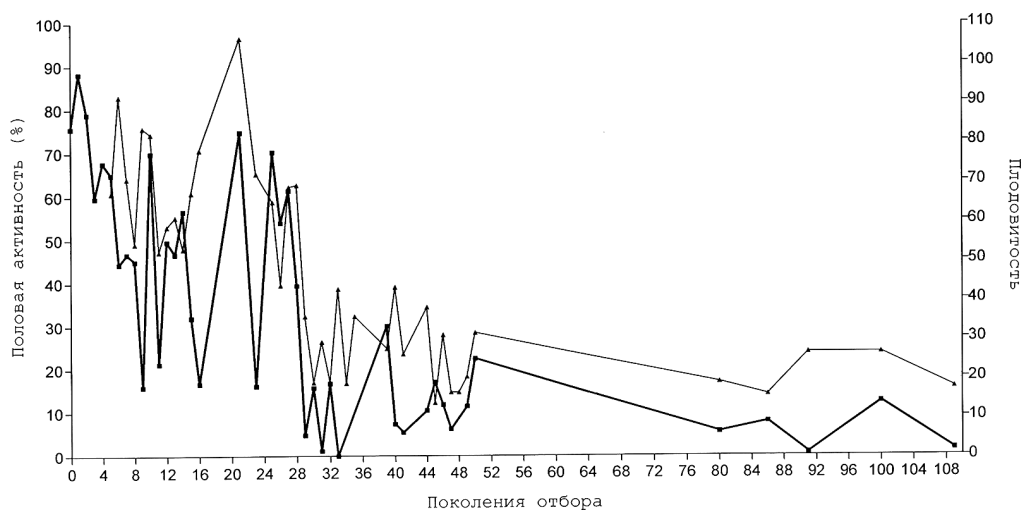


Рис. 3. Ход отбора линии NA^- на снижение половой активности самцов и средней численности семьи

Анализ распределения хромосом 2, различающихся по влиянию на жизнеспособность, проведённый на 39-м поколении отбора линии NA^- , показал, что в ней произошли существенные изменения. Концентрация супервитаальных мутаций снизилась до 18%, тогда как концентрация «нормальных» хромосом поднялась до 51%, а субвитаальных — до 22%. Распределение по классам жизнеспособности для хромосом 2 линии NA^- на 39-м поколении отбора не отличается от распределения в линии NA (анализ был проведен на 341-м поколении поддерживающего отбора).

На 14, 26 и 39-м поколениях отбора линии NA^- мы провели анализ распределения мутаций жизнеспособности в хромосомах 3 и наблюдали такую же картину.

Таким образом, как на примере хромосомы 2, так и хромосомы 3 была получена следующая закономерность: при отборе в минус-направлении происходит резкое увеличение частоты супервитаальных мутаций. Линия «сопротивляется» отбору, повышая жизнеспособность особей и удерживая это состояние на протяжении довольно длительного времени — более двадцати поколений. Насыщение обеих пар аутосом селектируемой линии супервитаальными мутациями можно рассматривать как защитную генетическую реакцию. Но затем происходит «перелом». Резко падает концентрация супервитаальных мутаций, а груз вредных мутаций увеличивается, достигая значений, типичных для низкоадаптивных линий. Этот «перелом» сопровождается снижением приспособительных свойств линии: половой активности и плодовитости.

Эффект резкого увеличения частоты супервитаальных мутаций на начальных этапах селекции линии наблюдали Валерия Александровна Иванюшина в ходе отбора линии VA (высокоактивная) к инадаптивному состоянию (Иванюшина, Кайданов, 1982) и Сергей Владимирович Мыльников на другом материале (не на инбредных линиях, родственных NA) при отборе линии $ВЭС$ (высокая эмбриональная смертность) из природной популяции Лерик (Ленкорань, Азербайджан) (Мыльников, 1992). То, что такой эффект «сопротивления» отбору наблюдали в генетических системах, имеющих разное происхождение и селектируемых по разным признакам, очевидно, говорит о его универсальности.

Возникающие в селективируемых линиях в ходе отбора супервитаальные мутации являлись полудоминантными и обладали супрессорным эффектом, то есть были способны подавлять вредный эффект летальных, полулетальных и субвитаальных мутаций, содержащихся в хромосоме 2. Это было показано в работе аспирантки Леонида Зиновьевича Г. Геновой (Болгария) для линии $HA^- (F_{110-160})$: в отдельных случаях хромосомы, классифицируемые как полулетальные, субвитаальные или нормальные, несли несколько взаимодействующих между собой мутаций. Например, субвитаальное или нормальное проявление хромосомы может быть результатом взаимодействия сцепленных летальной и супервитаальной мутации (Генова, 1975; Кайданов, 1982). Необходимо вспомнить, что ещё Ф.Г. Добржанским было продемонстрировано выщепление летальных и полулетальных мутаций при рекомбинации хромосом, которые имели нормальный или субвитаальный эффект (Dobzhansky, 1946). Следовательно, эти летали и полулетали были супрессированы, и отделение супрессорных мутаций в ходе кроссинговера привело к проявлению действия мутаций, снижающих жизнеспособность мух. Накопление в длительно селективируемых линиях супервитаальных мутаций является механизмом защиты линии от отрицательного действия отбора и инбридинга (Кайданов, 1982).

Проведённые в лаборатории Кайданова эксперименты подтвердили выводы В.А. Струнникова (1974), в работе которого на тутовом шелкопряде было продемонстрировано, что появление в процессе селекции вредных мутаций служит провокационным фоном для накопления мутаций противоположного действия. Согласно представлениям В.А. Струнникова, положительные мутации формируют целостный комплекс, компенсирующий эффект отрицательных мутаций. Такой компенсационный комплекс генов (ККГ) проявляет своё действие и в гетерозиготном состоянии, поэтому линии, у которых произошло формирование ККГ, в скрещиваниях с другими линиями дают высокий гетерозисный эффект.

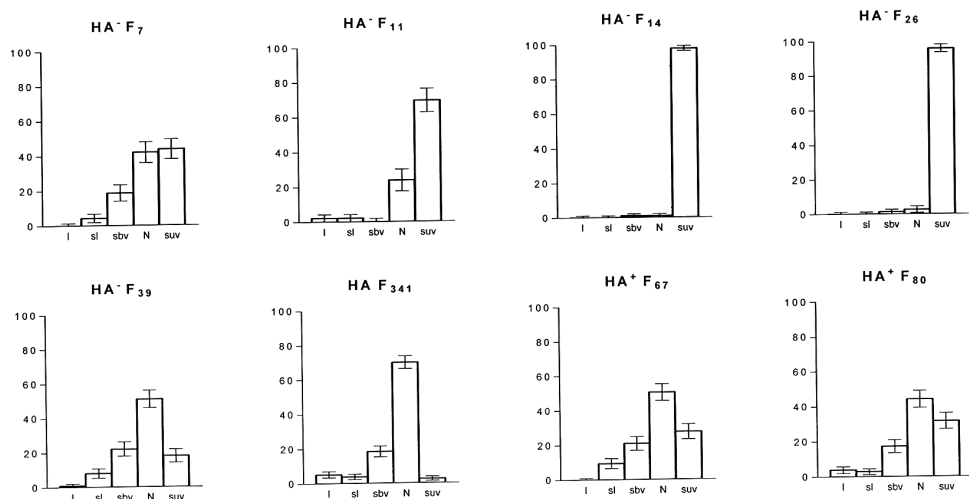


Рис. 4. Частота встречаемости хромосом 2, различающихся по влиянию на жизнеспособность, в линиях HA^- , HA^- и HA^+ .

По оси абсцисс — классы хромосом: *l* — летальные, *sl* — полулетальные, *sbv* — субвитаальные, *N* — нормальные, *suv* — супервитаальные; по оси ординат — частота (%) хромосом каждого класса

Супервита́льные мутации, следовательно, являются важными элементами сбалансированной генетической системы селективируемых линий, участвующей в сохранении адаптивной нормы. Можно предполагать, что усиление действия ККГ происходит на начальном этапе селекции от адаптивного состояния к инадаптивному. Для защиты адаптивной нормы мобилизуются внутренние генетические резервы линии, что выражается в резком возрастании частоты супервита́льных мутаций.

На 400-м поколении инбредного разведения линий в экспериментах, выполнявшихся аспирантом Кайданова Андреем Михайловичем Субботиным была оценена комбинационная способность линий, селективируемых в плюс- и минус-направлениях (Кайданов, Субботин, 1984). Наиболее часто гетерозисные эффекты по плодовитости у гибридов F_1 наблюдали, когда в качестве родительских использовали линии, селективированные на снижение показателей адаптивно важных признаков. При этом плодовитость гетерозисных гибридов не только превышала плодовитость лучшей родительской линии, но и достоверно не отличалась от плодовитости мух из природной популяции, взятой в качестве контроля, а в отдельных случаях и превышала её.

Причина гетерогенности инбредных линий — высокая скорость мутирования

Быстрая перестройка генетической системы селективируемой линии, по-видимому, обусловлена интенсивным протеканием в ней процессов генетической изменчивости, и прежде всего мутирования. Изучение скорости мутирования шло параллельно с вышеописанными работами. Высокая частота спонтанного возникновения рецессивных летальных мутаций, понижающих жизнеспособность, в хромосоме 2 была показана для линии НА на 131 и 398-м поколениях поддерживающего отбора (рис. 5.). В линии НА на 131-м поколении отбора летальные мутации возникали с частотой, равной приблизительно четырём процентам, полuletальные — около 16% (Горбунова, Кайданов, 1975). Анализ скорости мутирования через 300 поколений поддерживающего отбора, проведённый аспиранткой Кайданова Людмилой Александровной Рязановой, показал увеличение частоты возникновения летальных мутаций в два—пять раз (Рязанова, Кайданов, 1987).

При изучении скорости мутирования в селективируемой линии НА⁻ были выявлены очень высокие частоты возникновения летальных мутаций — $35 \pm 5,8$; $12 \pm 2,4$ и $37 \pm 2,7$ % соответственно на 71, 97 и 125-м поколениях (Кайданов, Рязанова, 1987). Эти скорости мутирования в десятки раз превышают спонтанный уровень. Темп мутирования линии НА⁻ оказался выше, чем в линии НА и значительно выше, чем в адаптивной линии НА⁺. Следует отметить, что в этих линиях, хотя и с низкой частотой (0,5–2,0%) регулярно возникали супервита́льные мутации. Это является ещё одним доказательством в пользу того, что в ходе селекции и инбредного разведения в линиях формируется сбалансированная генетическая система — компенсационный комплекс генов — для подавления вредного действия часто возникающих мутаций, понижающих жизнеспособность.

Проверка на аллелизм спонтанно возникших рецессивных летальных мутаций в хромосоме 2 линии НА подтвердила ранее установленный факт высокой частоты аллельных отношений таких мутаций в данной линии (Горбунова, Кайданов, 1976). Не менее высокие частоты рецессивных летальных мутаций были выявлены и для линий НА⁺ и НА⁻. При испытании на аллелизм возникших *de novo* рецессивных летальных мутаций

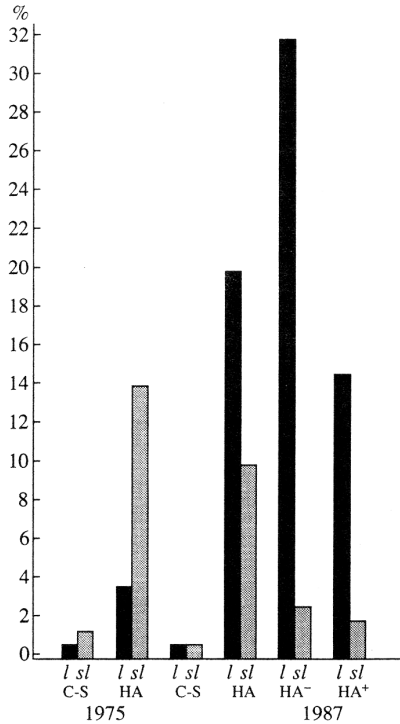


Рис. 5. Частота возникновения рецессивных летальных (*l*) и полуметальных (*sl*) мутаций в линиях дикого типа *Canton-S* и инбредных селективируемых линий (Горбунова, Кайданов, 1975; Кайданов, Рязанова, 1987)

были получены высокие коэффициенты аллелизма (от 16 до 27%), а в эксперименте, проведённом на 71-м поколении отбора линии HA^{-} , все 12 летальных мутаций, испытанные в попарных комбинациях, обнаружили аллельные отношения (Кайданов, Рязанова, 1987). Полученные результаты свидетельствовали об ограниченном числе локусов, в которых возникают рецессивные летальные мутации в селективируемых линиях. Позже выяснилось, что в линии HA высокомутабильные локусы находятся в прицентромерном районе хромосомы 2, в районе локуса *Bristle* (*Bl*, 2–54,8) (Кайданов и др., 1997).

Транспозиции МДГ в селективируемых инбредных линиях

Представляло интерес выявить источники повышенной скорости мутирования в селективируемых линиях. Этот этап выполнялся Кайдановым совместно с сотрудниками Института молекулярной генетики РАН (лаборатория проф. В.А. Гвоздева): Е.Сп. Беляевой, Е.Г. Пасюковой, Ю.В. Ильиным, И.В. Глушковой и другими. В серии работ было показано, что в геномах линии HA и родственных ей линий содержится несколько *copia*-подобных мобильных генетических элементов (МДГ), или ретротранспозонов. Их распределение по хромосомам стабильно в течение сотен поколений поддержания линий.

Был проведён сравнительный анализ числа и локализации копий МДГ в линиях НА, ВА и отводках из линии НА, имеющих общее происхождение, но существенно различающихся по адаптивным свойствам — плодовитости, половой активности, общей приспособленности (Беляева и др., 1981). Число сайтов локализации МДГ и особенно характер их распределения по хромосомам сильно различаются у линий, обладающих разными показателями адаптивной ценности. Так, в линии НА подавляющее большинство особей несли 15 одинаково локализованных копий МДГ1. В линии ВА было зафиксировано 24 копии МДГ1 с одним и тем же типом распределения в хромосомах, отличным от распределения в линии НА.

В экспериментах по возвратному отбору из линии НА в плюс-направлении удалось проследить за перемещениями МДГ, скоррелированными с возрастанием приспособленности. Восстановление адаптивных свойств линии достигалось двумя способами: прекращением поддерживающего отбора на низкую плодовитость и половую активность или массовым аутбредным (неродственным) разведением. В обоих случаях были получены сходные результаты: число сайтов гибридизации возросло в 1,5–2 раза, часть старых копий исчезла, тогда как возникшие новые копии МДГ1 и МДГ3 в большинстве случаев появились в определённых точках генома. Перемещения осуществлялись скачкообразно, одновременно в нескольких хромосомах. Новые сайты в ряде случаев появлялись кооперативно, целыми блоками, что особенно характерно для прицентромерного района хромосомы 2 (Беляева и др., 1981).

Использование коллекции линий, родственных НА и различающихся по уровню приспособленности, позволило выявить определённые закономерности в транспозициях МДГ в геноме, которые скоррелировали с результатами отбора в том или ином направлении (Pasyukova et al., 1986). Уменьшение приспособленности линий сопровождалось уменьшением числа сайтов локализации МДГ1. Во всех исследованных линиях с высокой приспособленностью наблюдался неслучайный характер транспозиций МДГ: были обнаружены сайты, являющиеся специфическими мишенями при транспозициях МДГ1 в высокоадаптивных линиях, получаемых из НА. Поскольку транспозиции МДГ сопровождалась изменением приспособленности, представляло интерес выяснить, не связан ли характер распределения МДГ1 по хромосомам с уровнем приспособленности.

Возвратный отбор в минус-направлении сопровождался селекцией особей, не содержащих МДГ1 в ряде «горячих точек» в хромосоме 2. В то же время вне районов «горячих точек» в хромосоме сохранялся целый ряд копий МДГ1, обнаруживаемых в исходной низкоадаптивной линии НА. Рисунок распределения МДГ1 в хромосоме 3 не менялся. Таким образом, снижение приспособленности линии коррелировало с отбором тех вариантов хромосом 2, которые были лишены ряда копий МДГ1 в горячих точках локализации. Было показано, что введение в геном линии НА хромосомы 2 высокоадаптивной линии приводит к увеличению низкой приспособленности линии НА (Беляева и др., 1989).

В результате изучения транспозиций МДГ в линии НА и её производных была сформулирована гипотеза о системе транспозиций МДГ, имеющих адаптивное значение (Гвоздев, Кайданов, 1986; Pasyukova, 1986). В процессе эволюции отрабатываются программы перемещений копий мобильных диспергированных элементов. Адаптивный смысл таких перемещений состоит в регуляторном влиянии на экспрессию соседних генов. Копии МДГ1 локализуются в участках интеркалярного гетерохроматина, нередко вблизи генов, контролирующих синтез транспортных РНК, гистонов и дру-

гих жизненно важных продуктов. Перемещение копий МДГ осуществляется кооперативно, целыми блоками, то есть в транспозиции вовлекается одновременно комплекс мобильных генов. Данный процесс может иметь особенно важное значение в экстремальных ситуациях, на провокационных фонах, например при селекции по адаптивно важным признакам, или в естественных условиях в малочисленных популяциях на краю ареала, испытывающих жёсткое давление отбора.

Транспозиции мобильного элемента *hobo* — источник нестабильности в геноме селектируемых линий

Неслучайные транспозиции МДГ по геному могли быть причиной высокой мутабельности и направленной изменчивости, наблюдаемых в линии НА и родственных ей инбредных линиях. Однако доказать такую связь не удалось, и поиск источников генетической нестабильности линий продолжался.

Для оценки груза вредных мутаций и скорости мутирования в линии НА была проведена процедура изогенизации хромосом 2. В этих скрещиваниях самцы линии НА скрещивались с самками лабораторной линии, содержащей балансер по хромосоме 2. У самок F_1 была обнаружена высокая частота атрофии гонад (Кайданов и др., 1996), что является одним из признаков синдрома гибридного дисгенеза (Kidwell et al., 1977), обусловленного активацией мобильных элементов *P* или *hobo*. Поскольку было показано, что линия НА не содержит в геноме *P* мобильного элемента (Пасюкова и др., 1987), предположили, что именно *hobo*-элементы являются источником нестабильности в геноме линии НА и родственных ей инбредных линий.

Методом Саузерн-блот гибридизации было установлено (Bolshakov et al., 1994), что в геноме линии НА и родственных ей линий представлены копии *hobo*-элемента. Было показано, что инбредные линии, различающиеся по адаптивным признакам, отличаются по количеству копий *hobo*-элемента и его локализации в геноме. Число копий *hobo*-элемента у низкоадаптивных линий достоверно ниже, чем у высокоактивных. В геноме линии НА наблюдается высокая гетерогенность локализации *hobo*-элемента. Доля копий, локализация которых варьирует в геноме линии ВА, значительно ниже и составляет 12%, тогда как для НА этот показатель равен 70%. Результаты Саузерн-блот гибридизации также показали существование различия по распределению *hobo* у линий НА и ВА (Кулигина и др., 1999). Таким образом, можно заключить, что в результате отбора в плюс-направлении линии ВА от исходной низкоактивной линии НА происходит массовое перемещение, увеличение общего числа копий и изменение состава полноразмерных и делетированных фракций *hobo*-элементов.

Представляло интерес проследить за изменением количества копий и сайтов локализации *hobo*-элемента в ходе селекции линии на снижение адаптивных качеств, особенно на начальном этапе отбора, когда происходит резкое увеличение частоты супервитальных мутаций. С этой целью повели отбор на снижение половой активности самцов из высокоактивной линии NA^+ . Данная работа отличалась от предыдущих экспериментов по возвратному отбору тем, что перед началом селекции ввели в геном линии NA^+ маркер по хромосоме 4 *sparkling* (*spa*, «грубые глаза»). Это было сделано с целью исключить вероятность «загрязнения» линии в процессе разведения (Иовлева, 2001).

В ходе селекции линии HA^-_{spa} регулярно проводили оценку концентрации мутаций, по-разному влияющих на жизнеспособность. На старте селекции (F_0) линия HA^+_{spa} содержала 11 % хромосом 2, несущих летальные мутации, груз вредных мутаций составлял 25 %, а частота хромосом, несущих супервитабельные мутации, была девять процентов. В ходе отбора происходило постепенное снижение частоты вредных мутаций, а частота супервитабельных мутаций возрастала, что соответствует результатам, полученным по отбору в минус-направлении ранее. На 20-м поколении отбора частота супервитабельных мутаций достигла 37 %.

Локализацию *hobo*-элементов проводили в линии HA^+ до процедуры введения маркера *sra*, в полученной линии HA^+_{spa} , на 5 и на 14-м поколениях отбора линии HA^-_{spa} . Анализ локализации *hobo*-элементов осуществляли только в X-хромосоме (рис. 6).

На 14-м поколении отбора на снижение половой активности самцов в линии HA^-_{spa} произошло резкое увеличение числа копий *hobo*-элемента. Так, если на старте селекции для одной особи было характерно наличие в среднем 17 сайтов гибридизации *hobo* в X-хромосоме, то в линии HA^-_{spa} на 14-м поколении отбора количество копий *hobo*-элементов увеличилось до 27–31. Шесть сайтов гибридизации *hobo*-элементов в линии HA^-_{spa} совпадают с сайтами гибридизации, общими для линий HA^+ и HA^+_{spa} . 66 % сайтов гибридизации *hobo*-элементов, возникших *de novo*, совпадают у всех проанализированных особей линии HA^-_{spa} .

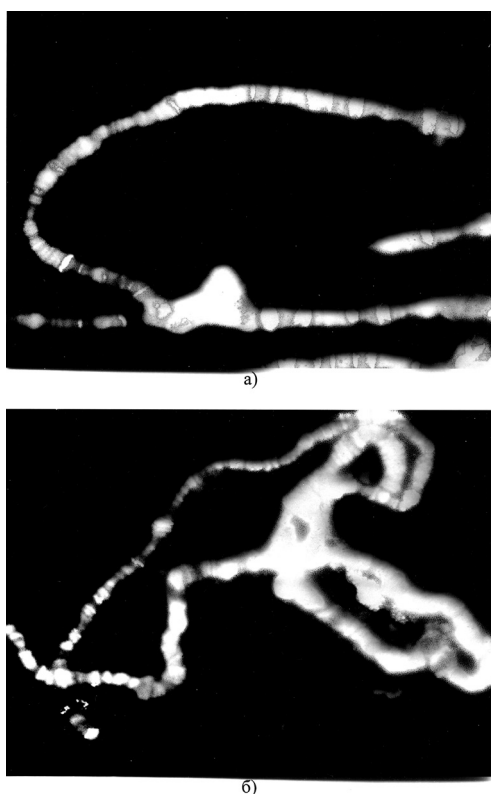


Рис. 6. Локализация *hobo*-элементов в X-хромосоме линии HA^-_{spa} : а) до начала селекции, б) на 14-м поколении отбора

На основании полученных данных можно заключить, что на начальном этапе селекции в минус-направлении происходит «вспышка» транспозиций *hobo*-элемента. Число копий *hobo* увеличилось почти в два раза по сравнению с началом селекции. Важно отметить, что транспозиции *hobo*-элемента по X-хромосоме носят массовый однонаправленный характер.

Основной результат второго этапа селекционно-генетического эксперимента с серией высокоинбредных линий, различающихся по приспособительным свойствам, заключается в демонстрации генетической изменчивости, накопленной в процессе селекции, и раскрытии источников высокой генетической нестабильности линий. Между линиями, селектируемыми в противоположных направлениях, сохраняются качественные различия по составу мутаций, влияющих на жизнеспособность. Низкоактивные линии отягощены грузом летальных, полулетальных и субвитаальных мутаций. В высокоактивных линиях высоко содержание супервитаблей. Низкоактивные линии, в отличие от высокоактивных, характеризуются высоким уровнем спонтанного мутирования. В основе этих различий лежит, очевидно, разный состав фракций мобильного генетического элемента *hobo*. Было показано, что высокоактивные и низкоактивные линии различаются по числу копий *hobo*-элемента. Изменение спектра мутаций, влияющих на жизнеспособность, в селектируемых линиях мы объясняем транспозициями *hobo*-элементов, которые являются составной частью генотипа линии, обеспечивающей стратегию преодоления вредных последствий инбридинга и отрицательного направления искусственного отбора.

* * *

Коллекция родственных высокоинбредных линий дрозофилы, различающихся по репродуктивной функции, полученная Л.З. Кайдановым, представляет собой уникальный материал для изучения генетических последствий отбора и тесного инбридинга. Несмотря на длительный инбридинг (более 1175 поколений инбредного разведения), в линиях сохраняется большая генотипическая изменчивость, что было продемонстрировано на примере мутаций, влияющих на жизнеспособность. Этот класс мутаций охватывает наибольшее число генов в геноме. Одни только рецессивные летальные мутации способны затронуть, по расчетам, до 80% генов от общего их числа у *Drosophila melanogaster* (Голубовский, 1977). Мутационные события, какова бы ни была их природа, с высокой вероятностью отражаются на жизнеспособности. Изменения жизнеспособности служат, таким образом, весьма чутким индикатором мутаций различных генов — структурных и регуляторных. Низкоактивные и высокоактивные инбредные линии различаются по качественному и количественному составу фракций мобильного элемента *hobo*. Было показано, что при отрицательном действии отбора на начальном этапе селекции происходит резкое увеличение числа копий *hobo*-элемента. Эти изменения были сопряжены с возрастанием частоты хромосом, несущих супервитаальные мутации. Супервитаальные мутации, входящие в состав компенсационного комплекса генов, участвуют в сохранении адаптивной нормы линии. По-видимому, транспозиции *hobo*-элементов также являются частью генетического компенсационного комплекса, противодействующего последствиям отбора в минус-направлении.

Литература

Беляева Е.С., Пасюкова Е.Г., Гвоздев В.А., Ильин Ю.В., Амосова И.С., Кайданов Л.З. Транспозиции мобильных диспергированных генов у *Drosophila melanogaster*, выявляемые с помощью селекции // Генетика. 1981. Т. 17. С. 1566–1580.

Беляева Е.С., Пасюкова Е.Г., Глушкова И.В., Иовлева О.В., Кайданов Л.З., Гвоздев В.А. Приспособленность особей и горячие точки локализации мобильного элемента МДГ1 в хромосоме 2 в линиях *Drosophila melanogaster*, имеющих общее происхождение // Генетика. 1989. Т. 25. С. 1047–1058.

Гвоздев В.А., Кайданов Л.З. Геномная изменчивость, обусловленная транспозициями мобильных генетических элементов, и приспособленность особей *Drosophila melanogaster* // Журнал общей биологии 1986. Т. 47. С. 51–63.

Генова Г.К. Исследование генетических последствий инбридинга и отбора в линии *Drosophila melanogaster*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Л., 1975. 16 с.

Голубовский М.Д. Организация генома *Drosophila melanogaster*, локализация мутаций и их фенотипическое разнообразие // Проблемы генетики в исследованиях на дрозофиле. Новосибирск: Наука, 1977. С. 152–203.

Горбунова В.Н. К юбилею профессора Леонида Зиновьевича Кайданова // Историко-биологические исследования. 2016. № 3. С. 54–57.

Горбунова В.Н., Кайданов Л.З. Высокая частота спонтанного возникновения мутаций, влияющих на жизнеспособность, в хромосоме 2 линии НА *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1975. Т. 11. С. 71–83.

Горбунова В.Н., Кайданов Л.З. Аллелизм спонтанных, понижающих жизнеспособность мутаций во 2 хромосоме линии НА *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1976. Т. 12. С. 113–118.

Иванюшина В.А., Кайданов Л.З. Изучение генетических последствий отбора по адаптивно важным признакам в инбредных линиях *Drosophila melanogaster* // Вестник ЛГУ. Сер. биол. 1982. Вып. 4. № 21. С. 76–84.

Иовлева О.В. Изучение генетической гетерогенности высокоинбредных линий *Drosophila melanogaster*: Дис. ... канд. биол. наук. СПб.: СПбГУ, 2001. 127 с.

Кайданов Л.З. О принципах генетического анализа физиологических признаков // Актуальные проблемы генетики поведения. Л.: Наука, 1975. С. 111–118.

Кайданов Л.З. Анализ генетических последствий отбора и инбридинга у *Drosophila melanogaster* // Журнал общей биологии. 1979. Т. 40. С. 834–850.

Кайданов Л.З. Генетические последствия отбора по адаптивно важным признакам (в экспериментах с дрозофилой): Дис. ... докт. биол. наук. Л., 1982. 431 с.

Кайданов Л.З., Мыльников С.В., Галкин А.П., Иовлева О.В., Кузнецова О.В., Зимица Н.В. Генетические эффекты дестабилизирующего отбора при селекции по адаптивно важным признакам в линиях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1997. Т. 33. С. 1102–1109.

Кайданов Л.З., Мыльников С.В., Иовлева О.В., Галкин А.П. Направленный характер генетических изменений при длительном отборе линий *Drosophila melanogaster* по адаптивно важным признакам // Генетика. 1994. Т. 30. С. 1085–1096.

Кайданов Л.З., Рязанова Л.А. Характеристика процесса спонтанного мутирования в хромосомах 2 высокоинбредных линий *Drosophila melanogaster* // Вестник ЛГУ. Сер. биол. 1987. Вып. 3. № 17. С. 84–90.

Кайданов Л.З., Субботин А.М. Исследование комбинационной способности инбредных линий дрозофилы, различающихся по адаптивной ценности // Цитология и генетика. 1984. Т. 18. С. 429–433.

Кайданов Л.З., Хугуто Н., Иовлева О.В. Концентрация мутаций, различающихся по влиянию на жизнеспособность, в селектируемых инбредных линиях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1983. Т. 19. № 9. С. 1451–1456.

Кирпичникова Е.В., Кайданов Л.З. Концентрация хромосом с летальными и полуметальными мутациями в высокоинбредных селектируемых линиях НА и ВА *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1973. Т. 9. С. 162–165.

Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н., Смирнов А.Ф., Кайданов Л.З. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма мобильного генетического элемента *hobo* в геноме длительно селективируемых линий *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1999. Т. 35. С. 1373–1378.

Мыльников С.В. Генетические последствия отбора по эмбриональной смертности в экспериментах с дрозофилой: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1992. 16 с.

Пасюкова Е.Г., Беляева Е.С., Коган Г.Л., Павлова М.Б., Кайданов Л.З., Гвоздев В.А. Транспозиции мобильных диспергированных генов, коррелирующие с изменением приспособленности у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1984. Т. 20. С. 1772–1781.

Полз И.Р., Кайданов Л.З. Генетический анализ половой активности самцов в линии НА *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1978а. Т. 14. С. 470–477.

Полз И.Р., Кайданов Л.З. Распределение мутаций, контролирующих низкую половую активность самцов, по длине X-хромосомы линии НА *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1978б. Т. 14. С. 1913–1918.

Струнников В.А. Возникновение компенсаторного комплекса генов — одна из причин гетерозиса // Журнал общей биологии. 1974. Т. 35. С. 666–677.

Хугуто Н., Глотов Н.В., Кайданов Л.З. Отбор на увеличение числа брюшных щетинок в высокоинбредных линиях НА и ВА *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1980. Т. 16. С. 1228–1233.

Bolshakov V.N., Galkin A.P., Kaidanov L.Z., Gvozdev V.A., Louis C. Closely related *Drosophila melanogaster* strains with altered fitness also depict changes in their *hobo* element properties // Genetics Selection Evolution. 1994. Vol. 26. P. 205–216.

Dobzhansky Th. Genetics of natural populations. XIII. Recombination and variability in populations of *Drosophila pseudoobscura* // Genetics. 1946. Vol. 31. № 3. P. 269–280.

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

Pasyukova E.G., Belyaeva E.S., Kogan G.L., Kaidanov L.Z., Gvozdev V.A. The study of mobile genetic elements coupled with fitness changes in *Drosophila melanogaster* // Molecular Biology and Evolution. 1986. Vol. 3. P. 299–312.

A Half-Century-Long Experiment

OLGA V. IOVLEVA

St. Petersburg Branch of Vavilov Institute of General Genetics, RAS;
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, oiovleva@mail.ru

A unique long-term selection and genetic experiment started by L.Z. Kaidanov in 1966 was carried out for fifty years. *Drosophila* strains, selected for difference in male mating activity, were obtained. The low-active (LA) strain differs from the related high-active (HA) strain in a set of characters. Mutations reducing the viability of their carriers were identified in LA and related low-active strains. LA and related low-level strains, in contrast to the high-active strains, demonstrated a high level of spontaneous mutability. Genetic heterogeneity, observed in long-term selected inbred strains, must be connected with the regular transpositions of retrotransposons (MDG1) and *hobo* elements present in the studied strains. The article briefly describes the main stages of the work.

Keywords: *Drosophila*, male mating activity, inbred strains, viability mutations, retrotransposons, *hobo* elements.

References

- Beliaeva E.Sp., Pasiukova E.G., Gvozdev V.A., Il'in Iu.V., Amosova I.S., Kaidanov L.Z. (1981) "Transpozitsii mobil'nykh dispergirovannykh genov u *Drosophila melanogaster*, vyivliaemye s pomoshch'iu selektsii" [Transpositions of mobile dispersed genes in *Drosophila melanogaster*, detected with the help of selection], *Genetika*, vol. 17, pp. 1566–1580.
- Beliaeva E.Sp., Pasiukova E.G., Glushkova I.V., Iovleva O.V., Kaidanov L.Z., Gvozdev V.A. (1989) "Prisposobennost' osobei i goriachie tochki lokalizatsii mobil'nogo elementa MDG1 v khromosome 2 v liniiah *Drosophila melanogaster*, imeiushchikh obshchee proiskhozhdenie" [Fitness of individuals and hot points of mobile element MDG1 localization in chromosome 2 in *Drosophila melanogaster* strains of common origin], *Genetika*, vol. 25, pp. 1047–1058.
- Bolshakov V.N., Galkin A.P., Kaidanov L.Z., Gvozdev V.A., Louis C. (1994) Closely related *Drosophila melanogaster* strains with altered fitness also depict changes in their *hobo* element properties, *Genetics Selection Evolution*, vol. 26, pp. 205–216.
- Dobzhansky Th. (1946) Genetics of natural populations. XIII. Recombination and variability in populations of *Drosophila pseudoobscura*, *Genetics*, vol. 31, pp. 269–280.
- Genova G.K. (1975) *Issledovanie geneticheskikh posledstviy inbridinga i otbora v linii Drosophila melanogaster*. *Avtoreferat dissertatsii* [Investigation of genetic consequences of inbreeding and selection in the strain of *Drosophila melanogaster*], Leningrad, 1975, 16 p.
- Golubovskii M.D. (1977) "Organizatsiia genoma *Drosophila melanogaster*, lokalizatsiia mutatsii i ikh fenotipicheskoe raznoobrazie" [*Drosophila melanogaster* genome organization, localization of mutations and their phenotype variety], *Problemy genetiki v issledovaniiah na drozofile*, Novosibirsk: Nauka, pp. 152–203.
- Gorbunova V.N. (2016) "K iubileiu professora Leonida Zinov'evicha Kaidanova" [On the anniversary of professor Leonid Zinovievich Kaidanov], *Istoriko-biologicheskie issledovaniia*, vol. 3, pp. 54–57.
- Gorbunova V.N., Kaidanov L.Z. (1975) "Vysokaia chastota spontannogo vzniknoveniia mutatsii, vliiaushchikh na zhiznesposobnost', v khromosome 2 linii NA *Drosophila melanogaster*" [High frequency of spontaneous occurrence of mutations affecting the viability in chromosome 2 of LA *Drosophila melanogaster* strain], *Genetika*, vol. 11, pp. 71–83.
- Gorbunova V.N., Kaidanov L.Z. (1976) "Allelizm spontannykh, ponizhaiushchikh zhiznesposobnost' mutatsii vo 2 khromosome linii NA *Drosophila melanogaster*" [Allelism of spontaneous mutations reducing the viability in chromosome 2 of LA *Drosophila melanogaster* strain], *Genetika*, vol. 12, pp. 113–118.
- Gvozdev V.A., Kaidanov L.Z. (1986) "Genomnaia izmenchivost', obuslovlennaia transpozitsiiami mobil'nykh geneticheskikh elementov, i prisposobennost' osobei *Drosophila melanogaster*" [Genomic variability, caused by transpositions of mobile genetic elements, and fitness of individuals of *Drosophila melanogaster*], *Zhurnal obshchei biologii*, vol. 47, pp. 51–63.
- Ivaniushina V.A., Kaidanov L.Z. (1982) "Izuchenie geneticheskikh posledstviy otbora po adaptivno vazhnym priznakam v inbrednykh liniiah *Drosophila melanogaster*" [The study of the genetic effects of selection for adaptively important traits in inbred strains of *Drosophila melanogaster*], *Vestnik Leningradskogo uemversiteta, seria biologicheskaiia*, vol. 4, no. 21, pp. 76–84.
- Iovleva O.V. (2001) *Izuchenie geneticheskoi geterogennosti vysokoinbrednykh linii Drosophila melanogaster, dissertatsiia* [The study of genetic heterogeneity in highly inbred strains of *Drosophila melanogaster*], SPb.: SPbGU, 127 p.
- Kaidanov L.Z. (1975) "O printsipakh geneticheskogo analiza fiziologicheskikh priznakov" [On the principles of genetic analysis of physiological traits], *Aktual'nye problemy genetiki povedeniia*, Leningrad: Nauka, pp. 111–118.
- Kaidanov L.Z. (1979) "Analiz geneticheskikh posledstviy otbora i inbridinga u *Drosophila melanogaster*" [The analysis of the genetic consequences of inbreeding and selection in *Drosophila melanogaster*], *Zhurnal obshchei biologii*, vol. 40, pp. 834–850.
- Kaidanov L.Z. (1982) *Geneticheskie posledstviia otbora po adaptivno vazhnym priznakam (v eksperimentakh s drozofiloi), dissertatsiia* [Genetic consequences of selection for adaptively important traits (in experiments with *Drosophila*)], Leningrad, 431 p.

Kaidanov L.Z., Myl'nikov S.V., Iovleva O.V., Galkin A.P. (1994) "Napravlenyi kharakter geneticheskikh izmenenii pri dlitel'nom otbore linii *Drosophila melanogaster* po adaptivno vazhnym priznakam" [Directed character of genetic changes during long-term selection of *Drosophila melanogaster* strains for adaptively important characters], *Genetika*, vol. 30, pp. 1085–1096.

Kaidanov L.Z., Myl'nikov S.V., Galkin A.P., Iovleva O.V., Kuznetsova O.V., Zimina N.V. (1997) "Geneticheskie efekty destabiliziruiushchego otbora pri selektsii po adaptivno vazhnym priznakam v liniiah *Drosophila melanogaster*" [Genetic effects of destabilizing selection for adaptive traits of *Drosophila melanogaster*], *Genetika*, vol. 33, pp. 1102–1109.

Kaidanov L.Z., Riazanova L.A. (1987) "Kharakteristika protsessa spontannogo mutirovaniia v khromosomakh 2 vysokoinbrednykh linii *Drosophila melanogaster*" [Characteristics of the process of spontaneous mutation in 2nd chromosomes of highly inbred *Drosophila melanogaster* strains], *Vestnik Leningradskogo uemversiteta, seria biologicheskaiia*, vol. 3, no. 17, pp. 84–90.

Kaidanov L.Z., Subbotin A.M. (1984) "Issledovanie kombinatsionnoi sposobnosti inbrednykh linii drozofily, razlichaiushchikhsia po adaptivnoi tsennosti" [A study of combining ability of inbred strains of *Drosophila* with different adaptive value], *Tsitologii i genetika*, vol. 18, pp. 429–433.

Kaidanov L.Z., Khuguto N., Iovleva O.V. (1983) "Kontsratsiia mutatsii, razlichaiushchikhsia po vliianiiu na zhiznesposobnost', v selektiruemykh inbrednykh liniiah *Drosophila melanogaster*" [The concentration of mutations which differ in their effect on viability, in selected inbred strains of *Drosophila melanogaster*], *Genetika*, vol. 19, pp. 1451–1456.

Khuguto N., Glotov N.V., Kaidanov L.Z. (1980) "Otbor na uvelichenie chisla briushnykh shchetinok v vysokoinbrednykh liniiah NA i VA *Drosophila melanogaster*" [Selection to increase the number of ventral setae in highly inbred strains LA and HA of *Drosophila melanogaster*], *Genetika*, vol. 16, pp. 1228–1233.

Kidwell M.G., Kidwell J.F., Sved J.F. (1977) Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: A syndrome of aberrant traits including mutations, sterility and male recombination, *Genetics*, vol. 86, pp. 813–833.

Kirpichnikova E.V., Kaidanov L.Z. (1973) "Kontsratsiia khromosom s letal'nymi i poluletal'nymi mutatsiiami v vysokoinbrednykh selektiruemykh liniiah NA i VA *Drosophila melanogaster*" [The concentration of chromosomes with lethal and semi-lethal mutations in highly inbred selected strains LA and HA of *Drosophila melanogaster*], *Genetika*, vol. 9, pp. 162–165.

Kuligina E.Sh., Imianitov E.N., Smirnov A.F., Kaidanov L.Z. (1999) "Molekuliarno-geneticheskii analiz polimorfizma mobil'nogo geneticheskogo elementa hobo v genome dlitel'no selektiruemykh linii *Drosophila melanogaster*" [Molecular genetic analysis of polymorphism of *hobo* mobile genetic element in the genome of a long-term selected strain of *Drosophila melanogaster*], *Genetika*, vol. 35, pp. 1373–1378.

Myl'nikov S.V. (1992) *Geneticheskie posledstviia otbora po embrional'noi smertnosti v eksperimentakh s drozofiloi, Avtoreferat dissertatsii* [Genetic effects of selection for embryonic lethality in experiments with *Drosophila*], SPb., 16 p.

Pasiukova E.G., Beliaeva E.Sp., Kogan G.L., Pavlova M.B., Kaidanov L.Z., Gvozdev V.A. (1984) "Transpozitsii mobil'nykh dispergirovannykh genov, korreliiruiushchie s izmeneniem prisposoblennosti u *Drosophila melanogaster*" [Transposition of mobile dispersed genes correlated with fitness changes in *Drosophila melanogaster*], *Genetika*, vol. 20, pp. 1772–1781.

Pasyukova E.G., Belyaeva E.Sp., Kogan G.L., Kaidanov L.Z., Gvozdev V.A. (1986) The study of mobile genetic elements coupled with fitness changes in *Drosophila melanogaster*, *Molecular Biology and Evolution*, vol. 3, pp. 299–312.

Pole I.R., Kaidanov L.Z. (1978a) "Geneticheskii analiz polovoi aktivnosti samtsov v linii NA *Drosophila melanogaster*" [Genetic analysis of male mating activity in LA strain of *Drosophila melanogaster*], *Genetika*, vol. 14, pp. 470–477.

Pole I.R., Kaidanov L.Z. (1978b) "Raspredelenie mutatsii, kontroliruiushchikh nizkuiu polovuiu aktivnost' samtsov, po dlينه Kh-khromosomy linii NA *Drosophila melanogaster*" [The distribution of mutations controlling low male mating activity along the X-chromosome of LA strain of *Drosophila melanogaster*], *Genetika*, vol. 14, pp. 1913–1918.

Strunnikov V.A. (1974) "Vozniknovenie kompensatornogo kompleksa genov — odna iz prichin geterozisa" [The occurrence of compensatory gene complex — one of the reasons of heterosis], *Zhurnal obshchei biologii*, vol. 35, pp. 666–677.