

**ЗМІНИ ФЕНОТИПОВИХ ОЗНАК У ДИСТРОФІНОВИХ МУТАНТІВ
DROSOPHILA MELANOGASTER ЗА ВПЛИВУ ДОДАТКОВИХ КОПІЙ
ГЕНІВ *nAchRa-30D*, *Cam*, *Sema-1a* ТА *Sema-2a***

О. Голуб¹, Я. Черник¹, Р. Білий², Н. Голуб^{1*}

¹Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна
e-mail: nholub@mail.ru

Досліджено вплив генів-модифікаторів *nAchRa-30D* та *Cam*, що задіяні у функціонуванні м'язів і цитоскелету, та *Sema-1a* і *Sema-2a*, що задіяні у міграції нейронів, на мутантний фенотип за геном дистрофіну у *Drosophila melanogaster*. Було одержано особини, що в одному організмі містили ген-модифікатор і генетичну конструкцію для інактивації гена дистрофіну. Внаслідок аналізу таких гібридів виявлено відновлення структури вен крила та структури м'язів, збільшення показників максимальної тривалості життя (МТЖ), середньої тривалості життя (СТЖ), індексу рухової активності та збільшення довжини оматидіїв очей, порушення яких є характерними фенотиповими ознаками мутантів за геном дистрофіну.

Ключові слова: дрозофіла, дистрофін, ген-модифікатор, тривалість життя, рухова активність.

М'язові дистрофії належать до групи генетичних захворювань, що характеризуються прогресивною слабкістю кінцівок, ушкодженням дихальних і серцевих м'язів [1, 2, 8]. Найважчою серед них є м'язова дистрофія Дюшена. Розвиток цього захворювання зумовлений відсутністю білка дистрофіну, який необхідний для підтримки цілісності й нормального функціонування м'язів. Білок дистрофін є складовою частиною дистрофін-глікопротеїнового комплексу (ДГК). ДГК сполучає актиновий цитоскелет із зовнішньоклітинним матриксом за допомогою трансмембранного білка дистроглікану та стабілізує саркомеру під час скорочення м'язів [10]. Попередньо отримані дані показали, що у *Drosophila melanogaster* присутні всі основні компоненти ДГК, але із дещо меншою кількістю ізоформ [3]. Одним із підходів для вивчення м'язових дистрофій на молекулярному рівні є дослідження впливу генів-модифікаторів на функціонування дистрофін-глікопротеїнового комплексу.

Метою роботи було перевірити вплив генів *nAchRa-30D* і *Cam*, що задіяні у м'язових скороченнях, і *Sema-1a* і *Sema-2a*, що задіяні у міграції нейронів, на мутантний фенотип за геном дистрофіну у *Drosophila melanogaster*.

Матеріали та методи

Матеріалом дослідження служили такі лінії *D. melanogaster*: *Oregon*, *NH₂-DysAct Gal4//CyO* (*NH₂-Dys*), *nAchRa-30D//CyO* (*nAchRa-30D*), *Cam//CyO* (*Cam*), *Sema-1a//CyO* (*Sema-1a*) і *Sema-2a//CyO* (*Sema-2a*). Особини лінії *NH₂-Dys* є мутантами за геном дистрофіну, у яких нокаутовані лише довгі ізоформи дистрофіну. Ген дистрофіну (*dmDLP*) в дрозофіли локалізований у третій хромосомі і кодує 6 ізоформ білка: три повнорозмірні (*dmDLP1*, *dmDLP2*, *dmDLP3*) і три короткі форми (*dmDp186*, *dmDp205*, *dmDp117*). Лінія *NH₂-Dys* характеризується наявністю вбудованого на другій хромосомі конструкта, який несе білок-активатор транскрипції *ActGal4*, що активує послідовність *UAS*, і послідовність

антисенс-РНК до N-кінця дистрофінової мРНК. Особини лінії *NH₂-Dys* характеризуються зниженими показниками як середньої, так і максимальної тривалості життя, порушенням рухової активності особин, аномальним розвитком задньої поперечної вени крила, дегенерацією м'язів, яка починається з 12-го дня життя імаго і прогресує з віком, а також порушенням полярності овоцитів і фоторецепторних нейронів. Лінії *D. melanogaster nAchRa-30D, Cam, Sema-1a* і *Sema-2a* у другій хромосомі несуть додаткові копії ймовірних генів-модифікаторів функціонування дистрофінового гена, проте ген дистрофіну у них є нормальним. Контролем служила лінія дикого типу *Oregon*.

Дослідження вен крил особин першого покоління проводили з використанням бінокулярної лупи 6-кратного збільшення. Для дослідження параметрів тривалості життя мух проводили тест на виживання з подальшою побудовою й аналізом кривих виживання. На основі побудованих кривих виживання визначали показники СТЖ і МТЖ. Показники СТЖ визначали за такими параметрами: S_{75} – термін (у добах), на котрий залишаються живими 75% мух, S_{50} – 50% мух і S_{25} – 25% мух відповідно. Для характеристики локомоторної активності визначали індекс рухової активності за допомогою climbing-тесту [9]. Для виготовлення препаратів м'язів тораксу й оматидій очей проводили парафінову заливку згідно з методом Хейзенберга і Боля [5]. Виготовляли зрізи товщиною 7 мкм на ротаційному мікрометрі. Фарбування здійснювали за стандартною методикою за Майєром гематоксилін-еозином [5]. Зрізи аналізували у видимому світлі з використанням об'єктива 40-кратного збільшення на мікроскопі Laboval-3 Carl Zeiss Jena. Довжину оматидій вимірювали за допомогою програми Image ProPlus. Фотографії препаратів отримали за допомогою програми MiniSee/ScopePhoto. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакету аналізу даних MS Excel на персональному комп'ютері.

Результати і їхнє обговорення

Попередньо визначено 37 генів, які можуть виступати модифікаторами функціонування ДГК (6 груп) [6]. У роботі досліджували здатність генів I групи – *nAchRa-30D* і *Cam* та II групи *Sema-1a* і *Sema-2a* *D. melanogaster* впливати на прояв мутантного фенотипу у лінії *NH₂-Dys*. Для аналізу модифікуючого впливу генів на мутантний фенотип за геном дистрофіну було проведено схрещування між мутантною лінією *NH₂-Dys* та особинами ліній *nAchRa-30D, Cam, Sema-1a* і *Sema-2a*. Серед F_1 відбирали особин, що в одному організмі містили конструкт, який блокує трансляцію білка дистрофіну і ген-модифікатор.

Аналізували відібраних потомків за фенотипом жилкування вен крила. У *Drosophila* під час розвитку крила формуються п'ять поздовжніх вен L1, L2, L3, L4, L5 та дві поперечні – передня (ACV) та задня (PCV) (рис. 1, А). Для лінії дикого типу *Oregon* характерною є завершеність поперечних жилок: ACV з'єднує L3 та L4, PCV – L4 та L5. У мутанта *NH₂-Dys* розвиток PCV відбувається з порушенням і спричиняє формування вени, яка не торкається поздовжніх вен L4 і L5 (рис. 1, Б). У особин F_1 *nAchR-30D/NH₂-Dys, Cam/NH₂-Dys, Sema-1a/NH₂-Dys* та *Sema-2a/NH₂-Dys* спостерігали відновлення нормального жилкування вен крил у усіх типах схрещувань (рис. 1, В, табл. 1).

Отже, пенетрантність гена *nAchRa-30D* становить у середньому 32%, *Cam* – 27%, *Sema-1a* – 16%, і *Sema-2a* – 44%. Таким чином, гени-модифікатори певним чином супресують мутантний дистрофіновий фенотип за ознакою жилкування вен крила. Підсилення мутантного фенотипу в жодному схрещуванні виявлено не було.

Важливо було встановити, чи будуть у гібридів з відновленою задньою поперечною веною крила змінюватися й інші характеристики, тобто чи будуть гени *nAchRa-30D, Cam, Sema-1a* і *Sema-2a* впливати також на збільшення показників тривалості життя, підвищення рухової функції, відновлення м'язів та збільшення довжини оматидій очей. Тому на-

ступним завданням було проаналізувати показники тривалості життя і побудувати криві виживання. (табл. 2, рис. 2).

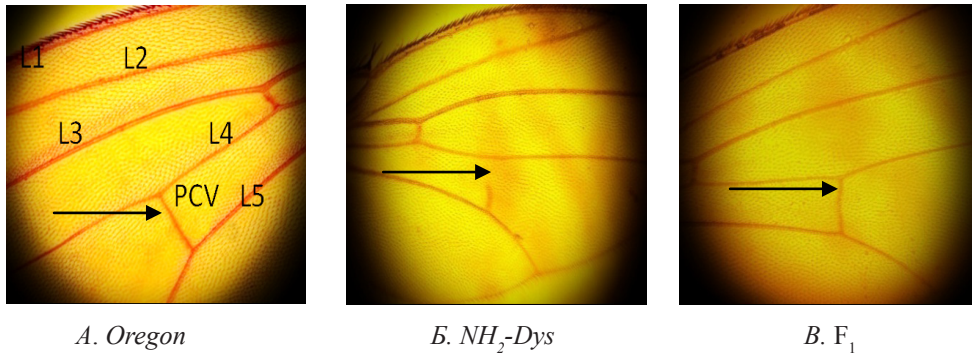


Рис. 1. Жилкування вен крила у особин дикого типу *Oregon* (А), мутантної лінії за геном дистрофіну *NH₂-Dys* (Б) та особин F₁ (В). Стрілкою показано задню поперечну вену крила.

Таблиця 1

Частота появи потомків першого покоління з нормальним фенотипом вен крил від схрещування особин лінії *NH₂-Dys* та ліній, що несуть супресорні гени

Лінії	К-сть проаналізованих потомків	К-сть особин з потрібним генотипом (несуть мутантний ген дистрофіну та ген-супресор)	К-сть особин з відновленою задньою поперечною веною крила	Частота появи особин з відновленою задньою поперечною веною крила
контроль <i>NH₂-Dys</i>	681	681	85	0,120±0,012
<i>nAchR</i> × <i>NH₂-Dys</i>	4915	1166	369	0,32±0,014***
<i>Cam</i> × <i>NH₂-Dys</i>	4615	1480	313	0,27±0,012***
<i>Sema-1a</i> × <i>NH₂-Dys</i>	4084	1005	157	0,156±0,022***
<i>Sema-2a</i> × <i>NH₂-Dys</i>	5166	1368	596	0,436±0,017***

Примітка. *** Імовірність $p \geq 0,999$, статистично істотна наявність ефекту порівняно з відповідним контролем.

При побудові кривих виживання особлива увага приділяється плато на кривій, наявність якого вважається характерною ознакою нормального старіння дрозофіли. Закінчення плато і перегин кривої виживання свідчить про інтенсивне відмирання особин. Особливо важливими є показники СТЖ, високі значення яких свідчать про підтримання періоду активної життєздатності за рахунок певних адаптивних механізмів, спрямованих проти процесу старіння [7].

Як контроль було використано дані про виживання лінії дикого типу *Oregon* та відповідної лінії (табл. 2, рис. 2). Із представлених результатів видно, що в імаго лінії *Oregon* спад кривої починався після 15-го дня життя. Показники СТЖ становили: S_{75} – 27,4 днів, S_{50} – 41,1 днів, S_{25} – 46,8 днів. Максимальна тривалість життя дорівнювала 58 дням. Мутантна лінія за геном дистрофіну характеризувалася швидким відмиранням особин, оскільки плато у них було відсутнє. Значно зниженими, порівняно з лінією *Oregon*, були показники як СТЖ, так і МТЖ (табл. 2, рис. 2).

Проаналізувавши вплив 4 генів-модифікаторів, робимо висновок, що найбільше зростання показника S_{75} спричиняв ген *Sema-2a* – в середньому на 101,6%, показника S_{50} – *Sema-1a* і *Sema-2a*, оскільки показали аналогічні результати – зростання на 24,3%, показник S_{25} не збільшився для всіх чотирьох генів-модифікаторів. Максимальна тривалість

життя найбільш зростає при наявності гена *nAChR-30D* – на 70%, проте жоден із показників не досяг рівня показників лінії дикої типу *Oregon*.

Таблиця 2

Показники тривалості життя мутантної лінії *NH₂-Dys* та гібридів першого покоління від схрещування особин лінії *NH₂-Dys* та ліній, що несуть супресорні гени

Лінії	СТЖ, доби			МТЖ, доби M±m
	S _{75%} , M±m	S _{50%} , M±m	S _{25%} , M±m	
Oregon	27,4±0,17	41,1±0,25	46,8±0,18	58,0±0,24
nAChR×NH ₂ -Dys	6,8±0,12*	12±0,18**	15,4±0,12**	34,0±0,17**
Cam×NH ₂ -Dys	6,8±0,12**	9,8±0,20**	14,±0,23**	22,0±0,15**
Sema-1a×NH ₂ -Dys	11,1±0,14**	13,3±0,50*	14,8±0,23*	24,0±0,15**
Sema-2a×NH ₂ -Dys	12,5±0,12**	13,3±0,50*	14,8±0,23*	26,0±0,17**
контроль NH ₂ -Dys	6,2±0,22	10,7±0,18	15,4±0,12	20,0±0,09

Примітки: *p≥0,95 низька імовірність наявності ефекту порівняно з відповідним контролем; **p≥0,99 висока імовірність наявності ефекту порівняно з відповідним контролем.

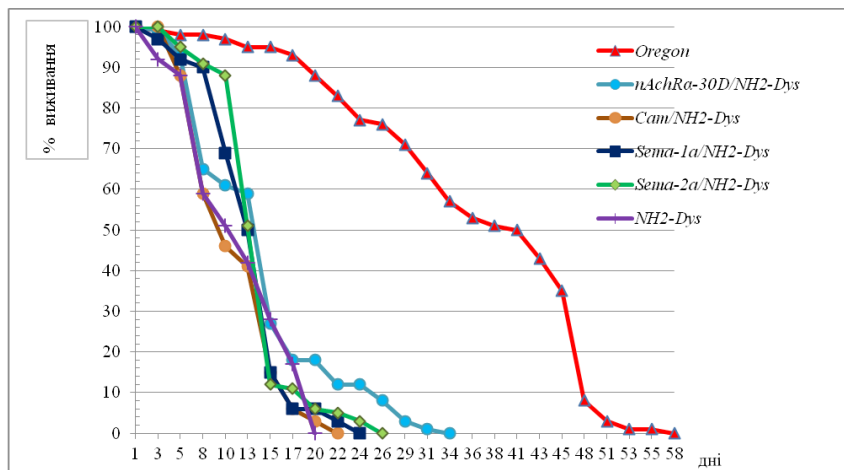


Рис. 2. Криві виживання мутантної лінії за геном дистрофіну *NH₂-Dys*, гібридів першого покоління та контрольної лінії *Oregon*.

Нестача дистрофіну у дрозофіли спричиняє появу фенотипів, подібних до людських при розвитку дистрофій: поступова дегенерація м'язів, скорочена тривалість життя, зниження рухової активності. За попередніми дослідженнями, мутантна лінія *NH₂-Dys Drosophila melanogaster* характеризується зниженими індексами рухової активності. Тому далі ми перевірили, чи будуть гени-модифікатори впливати на рухову активність дистрофінової лінії *NH₂-Dys*. Для цього було проведено тести на рухову активність і визначено індекси рухової активності ліній *Oregon*, *NH₂-Dys* та гібридів першого покоління від схрещувань (табл. 3).

Як видно з даних табл. 3, індекси рухової активності для особин F₁ впродовж усього життя імаго є достовірно вищими, порівняно з особинами лінії *NH₂-Dys* (від 56% до 498%), але вони залишилися нижчими, порівняно з лінією *Oregon*. Найвищими індексами рухової активності характеризувались особини *nAChR/NH₂-Dys*.

Було очевидним припустити, що оскільки гени-модифікатори супресують прояви нестачі дистрофіну (порушення вен крил, підвищують показники СТЖ, МТЖ, ІРА), то ці гени могли би позитивно впливати і на інший фенотиповий прояв мутацій у гені дистрофіну – відновлювати порушену структуру м'язів.

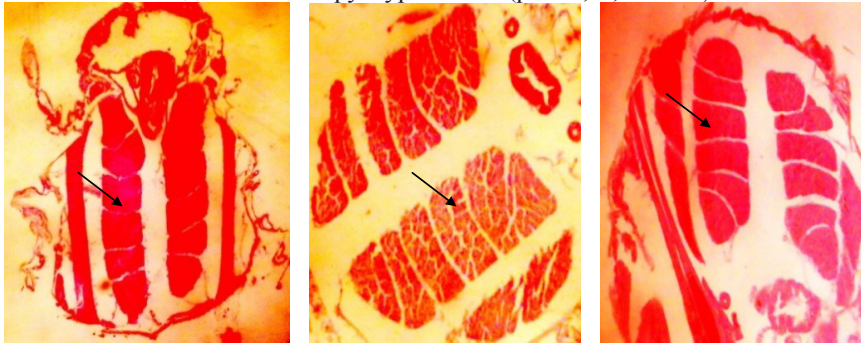
Таблиця 3

Динаміка рухової активності мутантної лінії *NH₂-Dys* та гібридів F₁ від схрещування особин лінії *NH₂-Dys* та ліній, що несуть супресорні гени

Лінії	Індекс рухової активності у особин певного віку, дні				
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15
<i>Oregon</i>	0,640±0,05	0,600±0,07	0,490±0,06	0,480±0,03	0,390±0,03
<i>nAchR</i> × <i>NH₂-Dys</i>	0,61±0,07**	0,49±0,03***	0,46±0,09**	0,39±0,03**	0,29±0,03**
<i>Cam</i> × <i>NH₂-Dys</i>	0,48±0,03***	0,38±0,04**	0,36±0,07**	0,23±0,02***	0,16±0,05***
<i>Sema-1a</i> × <i>NH₂-Dys</i>	0,400±0,07**	0,340±0,07**	0,300±0,06**	0,230±0,03**	0,140±0,03**
<i>Sema-2a</i> × <i>NH₂-Dys</i>	0,590±0,11**	0,490±0,05**	0,430±0,04**	0,390±0,09**	0,290±0,09**
контроль <i>NH₂-Dys</i>	0,102±0,02	0,170±0,03	0,110±0,03	0,140±0,03	0,090±0,03

Примітки: * $p \geq 0,95$ низька імовірність наявності ефекту порівняно з відповідним контролем; ** $p \geq 0,99$ висока імовірність наявності ефекту порівняно з відповідним контролем; *** $p \geq 0,999$ дуже висока імовірність наявності ефекту порівняно з відповідним контролем.

Було виготовлено і проаналізовано гістологічні препарати м'язів тораксу вихідної лінії *NH₂-Dys* та гібридів від схрещування особин лінії *NH₂-Dys* і ліній, що несуть супресорні гени. У особин вихідної мутантної лінії *NH₂-Dys* спостерігалася локальна втрата щільності м'язових волокон і вакуолізація, що не характерно для особин дикого типу лінії *Oregon* (рис. 3, А, Б). Від кожного типу схрещувань було використано для аналізу по 100 гібридів першого покоління з нормальною задньою поперечною веною крила, і у них спостерігалася часткове відновлення структури м'язів (рис. 3, В, табл. 4).



А. *Oregon*

Б. *NH₂-Dys*

В. F₁

Рис. 3. Гістологічні зрізи м'язів тораксу лінії дикого типу *Oregon* (А), мутантної лінії за геном дистрофіну *NH₂-Dys* (Б) та потомків F₁ (В). Стрілками позначені нормальна структура м'язів (А), дефекти структури м'язів (Б) та відновлення структури м'язів (В).

Таблиця 4

Результати аналізу гістологічних зрізів м'язів мутантної лінії *NH₂-Dys* та потомків першого покоління від схрещування особин лінії *NH₂-Dys* та ліній, що несуть супресорні гени

F ₁	К-сть імаго з відновленою РСВ	К-сть проаналізованих сегментів м'язів	К-сть сегментів з відновленою структурою	Частота відновлення фенотипу
контроль <i>NH₂-Dys</i>	80	890	61	0,068±0,008
<i>nAchR</i> × <i>NH₂-Dys</i>	100	767	487	0,635±0,018***
<i>Cam</i> × <i>NH₂-Dys</i>	100	908	574	0,632±0,016***
<i>Sema-1a</i> × <i>NH₂-Dys</i>	100	532	313	0,588±0,020***
<i>Sema-2a</i> × <i>NH₂-Dys</i>	100	900	552	0,613±0,018***

Примітка. *** $p \geq 0,999$ дуже висока імовірність наявності ефекту порівняно з відповідним контролем.

Крім цього, у мутантів за геном *Dys* спостерігається неправильне видовження фоторецепторних клітин сітківки дорослих мух. Довжина оматидій у мутантів майже втричі менша, ніж у мух дикого типу, причому порушення організації та росту оматидій відбувається ще у личинковому віці [11].

У проведених нами дослідженнях показано, що довжина оматидій у лінії *Oregon* становила в середньому 87,16 нм, тоді як у вихідної мутантної лінії *NH₂-Dys* цей показник був нижчим і становив 50,56 нм (табл. 5, рис. 4).

Таблиця 5

Результати аналізу вимірів довжин оматидій на гістологічних зрізах очей лінії *Oregon*, мутантної лінії *NH₂-Dys* і потомків першого покоління від схрещування особин лінії *NH₂-Dys* та ліній, що несуть супресорні гени

Лінії	Кількість проаналізованих мух	Середня довжина оматидій, нм
<i>Oregon</i>	15	87,16±1,33
<i>nAchR</i> × <i>NH₂-Dys</i>	25	77,18±1,16***
<i>Cam</i> × <i>NH₂-Dys</i>	25	71,25±2,34***
<i>Sema-1a</i> × <i>NH₂-Dys</i>	15	64,83±1,11***
<i>Sema-2a</i> × <i>NH₂-Dys</i>	15	66,41±1,29 ***
контроль <i>NH₂-Dys</i>	10	50,56±1,24

Примітка. *** $p \geq 0,999$ дуже висока імовірність наявності ефекту порівняно з відповідним контролем.

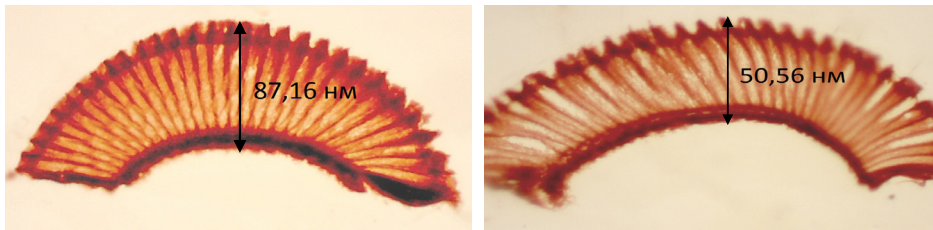
A. *Oregon*B. *NH₂-Dys*

Рис. 4. Гістологічні зрізи оматидій очей осіб дикого типу *Oregon* (А) та вихідної лінії *NH₂-Dys* (Б). Стрілками позначено довжини оматидій очей.

Проаналізувавши довжини фасеток очей у потомків F₁ від проведених схрещувань, спостерігали збільшення цих довжин порівняно з вихідною мутантною лінією *NH₂-Dys*. Так, у особин *nAchR-30D/NH₂-Dys* ця величина зростала в середньому на 26,62 нм у всіх системах схрещування, у особин *Cam/NH₂-Dys* спостерігали збільшення на 20,69 нм, а у імаго з генотипами *Sema-1a/NH₂-Dys* і *Sema-2a/NH₂-Dys* на 14,27 нм та на 15,85 нм відповідно (табл. 5, рис. 5).

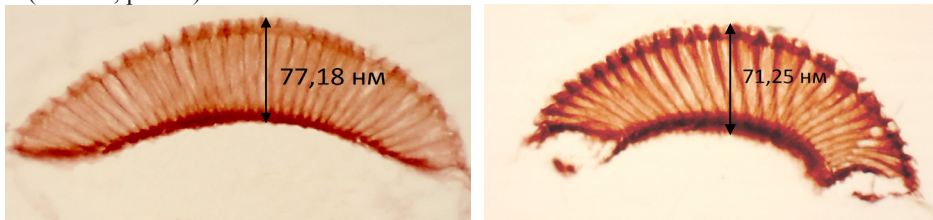
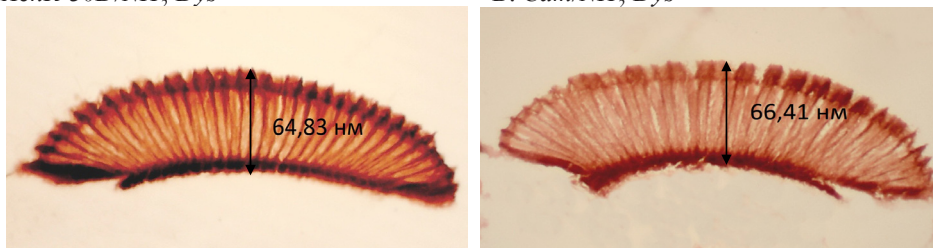
A. *nAchR-30D/NH₂-Dys*B. *Cam/NH₂-Dys*C. *Sema-1a/NH₂-Dys*D. *Sema-2a/NH₂-Dys*

Рис. 5. Гістологічні зрізи очей імаго F₁ від схрещування особин лінії *NH₂-Dys* та ліній, що несуть супресорні гени (А, Б, В, Г). Стрілками позначено довжини оматидій очей.

Отже, найбільший ефект, як і в попередньому досліді, проявили гени *nAChR-30D* і *Cam* – збільшення довжини оматидій на 53% і 41% відповідно, тоді як гени *Sema-1a* і *Sema-2a* – збільшення на 28% та 31%.

Таким чином, у своїй роботі ми дослідили 4 гени-модифікатори мутантного дистрофічного фенотипу і встановили, що кожен із них впливає на відновлення задньої поперечної вени крила, збільшення показників СТЖ, МТЖ, ПА, відновлення м'язів тораксу та збільшення довжин оматидій очей. У роботі В. Рішко [4] було досліджено вплив гена *Cam* на прояв мутантного дистрофічного фенотипу у мутанта з делецією гена дистрофіну (*DysDf*) та у мутанта з нокаутом синтезу довгих ізоформ дистрофіну (*dsDystg4*). Показано, що ген *Cam* підсилював мутантний фенотип неправильної термінації аксонів фоторецепторів та скорочення рабдомер (складова фоторецепторних клітин, що містить родопсин) ока дрозофіли.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бадалян Л. О. Наследственные заболевания нервно-мышечной системы // М.: Медицина, 1998. С. 4–25.
2. Гріню Л. П. М'язова дистрофія: факти // К.: Здоров'я, 1998. С. 1–34, 156–157.
3. Кучеренко М., Яценко А., Максимів Д., Черник Я. *Drosophila melanogaster* як модельна система пошуку модифікаторів дистрофін-дистрогліканового комплексу // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. 2008. Вип. 46. С. 71–77.
4. Рішко В. Гени, задіяні у функціонуванні нервової системи *Drosophila melanogaster*, як модифікатори мутантного дистрофічного та дистрогліканового фенотипу: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.15. К., 2012. 20 с.
5. Heisenberg M., Bohl K. Isolation of anatomical brain mutants of *Drosophila* by histological means // Z. Naturforsch [C]. 1979. Vol. 34. P. 143–147.
6. Kucherenko M. M., Pantoja M., Yatsenko A. S. et al. Genetic modifier screens reveal new components that interact with the *Drosophila* dystroglycan dystrophin complex // PLoS ONE. 2008. P. 1–14.
7. Lints F.A., Stoll J., Gruwez G. An attempt to select for increased longevity in *Drosophila melanogaster* // Gerontol. 1979. Vol. 25. N 4. P. 192–204.
8. Nudel U., Zuk D., Einat P. et al. Duchenne muscular dystrophy gene product in brain is not identical to its product in muscle // Nature. 1989. Vol. 737. P. 76–78.
9. Roberts D. B. *Drosophila*: a partial approach // Oxford: Oxford University Press, 1998. P. 341.
10. Shcherbata H. R., Yatsenko A. S., Patterson L. et al. Dissecting muscle and neuronal disorders in a *Drosophila* model of muscular dystrophy // EMBO. 2007. P. 1–13.
11. Zhan Y., Melian N.Y., Pantoja M. et al. Dystroglycan and mitochondrial ribosomal l34 regulate differentiation in the *Drosophila* eye // PLoS One. 2010. N 5. P. 10488.

Стаття: надійшла до редакції 21.09.12

доопрацьована 01.02.13

прийнята до друку 11.02.13

**CHANGES IN THE PHENOTYPIC CHARACTERISTICS ON DYSTROPHIN
MUTANT OF *DROSOPHILA MELANOGASTER* UNDER THE IMPACT OF
ADDITIONAL COPIES OF GENES *nAchRa-30D*, *Cam*, *Sema-1a* AND *Sema-2a***

O. Holub¹, Ya. Chernyk¹, R. Bilyy², N. Holub^{1*}

¹*Ivan Franko National University of Lviv
4, Hrushevskiy St., Lviv 79005, Ukraine*

²*Danylo Halytskyi National Medical University of Lviv
69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
e-mail: nholub@mail.ru*

Influence of genes-modifiers *nAchRa-30D* and *Cam*, which are involved in the functioning of muscle and cytoskeleton, and genes *Sema-1a* and *Sema-2a* that are involved in neuronal migration on mutant phenotype by dystrophin gene in *Drosophila melanogaster* have been discovered. Individuals containing the probed gene-modifier and genetic construction for the diminished expression of dystrophin gene were obtained. Partial restore of wing veins and muscle structure, increase of maximal and mean life-span, move activity index and R-cell elongation has been revealed. Changes of these attributes are the characteristic signs of mutants after the dystrophin gene.

Keywords: Drosophila, dystrophin, gene-modifier, life expectancy, physical activity.

**ИЗМЕНЕНИЯ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ У ДИСТРОФИНОВЫХ
МУТАНТОВ *DROSOPHILA MELANOGASTER* ПРИ ВЛИЯНИИ
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КОПИЙ ГЕНОВ *nAchRa-30D*, *Cam*, *Sema-1a* И *Sema-2a***

О. Голуб¹, Я. Черник¹, Р. Белый², Н. Голуб^{1*}

¹*Львовский национальный университет имени Ивана Франко
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина*

²*Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого
ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина
e-mail: nholub@mail.ru*

Исследовано влияние генов-модификаторов *nAchRa-30D* и *Cam*, участвующих в функционировании мышц и цитоскелета, а также генов *Sema-1a* и *Sema-2a*, контролирующих миграцию нейронов, на мутантный фенотип по гену дистрофина у *Drosophila melanogaster*. Были получены особи, которые несли исследуемый ген-модификатор и генетическую конструкцию, блокирующую ген дистрофина с помощью антисенс-РНК к N-концу гена. В результате анализа таких гибридов обнаружено восстановление структуры вен крыла и структуры мышц, увеличение показателей максимальной продолжительности жизни (МПЖ), средней продолжительности жизни (СПЖ), двигательной активности и увеличение длины омматидиев глаз, нарушение которых является характерным признаком мутантов по гену дистрофина.

Ключевые слова: дрозофила, дистрофин, ген-модификатор, продолжительность жизни, двигательная активность.