

Н.Я. ГОЛУБ, Я.І. ЧЕРНИК

Львівський національний університет ім. Івана Франка

Україна, 79005 Львів, вул. Грушевського, 4

E-mail: nholub@mail.ru

МУТАЦІЇ, ІНДУКОВАНІ РЕНТГЕНІВСЬКИМ ОПРОМІНЕННЯМ ТА ДЕЯКИМИ ХІМІЧНИМИ РЕАГЕНТАМИ, ЩО ЗМІНЮЮТЬ ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ *DROSOPHILA* *MELANOGASTER*



*Побудовано криві виживання і проаналізовано параметри тривалості життя у мутантних ліній *Drosophila melanogaster*, отриманих в результаті індукції рентгеновським опроміненням (РО, 3000 Р), а також комплексної дії РО з деякими хімічними реагентами. Показано, що більшість з них характеризувалася зниженою життєздатністю і скороченою тривалістю життя. Методом блот-гібридизації за Саузерном показано, що однією з причин швидкого відмирання імаго можуть бути інсерційно-ексцизійні процеси в генах *white* і *cut*. Під дією нітрозоетилсечовини (НЕС) на базі лінії дикого типу *Oregon* одержано серію нейродегенеративних мутантів, у яких знижена життєздатність і скорочені показники тривалості життя корелювали з часом появи зміни в структурах мозку.*

© Н.Я. ГОЛУБ., Я.І. ЧЕРНИК, 2008

Вступ. В реальних умовах живі організми зазнають комплексного впливу чинників оточуючого середовища фізичної та хімічної природи, які при поєднанні з радіацією можуть призводити до нових неочікуваних біологічних ефектів. Дослідження дії малих доз радіації і факторів нерадіаційної природи на генетичні структури біологічних об'єктів та розробка методів прогнозування віддалених наслідків таких впливів є однією з актуальних проблем сучасної біології. Зручною тест-системою для обліку мутацій і виявлення характеру мутаційних змін є *Drosophila melanogaster*. Одним із наслідків впливу екстремальних чинників на живі організми є зміна тривалості життя. Отримано ряд суперечливих даних, які свідчать як про збільшення, так і про зменшення тривалості життя при дії малих доз опромінення, проте причини такої варіабельності цього показника не з'ясовані. На даний час серед великої кількості теорій старіння одними з найбільш обґрунтованих є вільнорадикальна [1, 2], мітохондріальна [3, 4], теломерна [5, 6], гіпотеза про транспозиції мобільних генетичних елементів (МГЕ) [7, 8]. Добре аргументованою є теорія про зміни у структурі і функціонуванні нервової системи [9]. Чіткі підтвердження цих теорій можна отримати на дрозофілі, яка є хорошим геронтологічним об'єктом і моделлю для проведення нейрогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень.

Матеріали і методи. Матеріалом досліджень служили лінія дикого типу *Oregon*; високоінbredна лінія у^{2w^{a4}} з морфологічними маркерами по Х-хромосомі, у якої відома локалізація певних МГЕ в нестабільних локусах Х-хромосоми; лабораторні лінії, необхідні для дослідження природи мутацій та проведення генетичного аналізу. Лінії розводили аутbredно та утримували в темноті при 23–25 °С на стандартному поживному середовищі [10]. Опромінювали самців 3–5-денного віку сумарною дозою 774 мКл/кг (3000 Р). Хімічні реагенти (НЕС, кофеїн) вносили в середовище для личинкового згодовування в концентраціях, близьких до LD₅₀. Для врахування спонтанних та індуктованих РО мутацій в Х-хромосомі використовували самок зі зчепленими Х-хромосомами *C(1)DX, yf/Y* [11]. Показники середньої (СТЖ) та максимальної тривалості життя (МТЖ) визначали на основі побудови та аналізу кривих виживання [12]. Молекулярно-генетичні до-

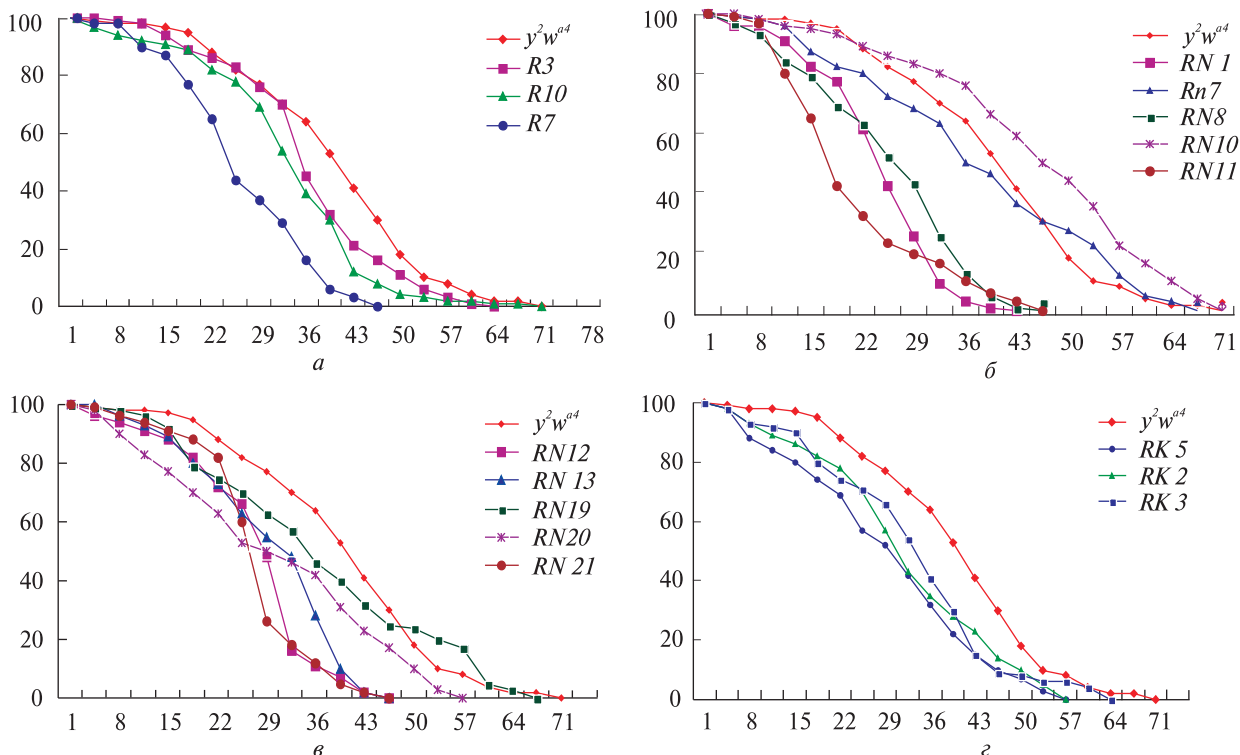


Рис. 1. Криві виживання мутантних ліній, отриманих при впливі: по вертикалі – процент виживання; по горизонталі – тривалість життя, дб; а – РО; б, в – РО і НЕС; г – РО і кофеїну

слідження природи отриманих мутацій проводили методом блот-гібридації за Саузерном [13]. Препарати зрізів головного мозку виготовляли і фарбували згідно з Хейзенбергом та ін. [14]. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакету аналізу даних *MS Excel* та програми *Statgraphics 5.0* на комп'ютері Pentium 150.

Результати досліджень та їх обговорення. В експериментах, проведених попередньо в нашій лабораторії [15, 16], було досліджено вплив рентгеновського опромінення дозами 258 мКл/кг (1000 Р) і 774 мКл/кг (3000 Р) та комплексного впливу РО з хімічними реагентами – нітрозоетилсечовиною і кофеїном, в концентраціях, близьких до LD_{50} – на частоту появи видимих мутацій по Х-хромосомі у лінії y^2w^{a4} . Показано, що опромінення самців цієї лінії дозою 258 мКл/кг приводило до високої частоти появи мутантів лише в першому поколінні, в той час як при опроміненні дозою 774 мКл/кг спостерігався високий рівень мутування як в першому, так і в другому поколіннях. При вивченні комплексної дії РО (774 мКл/кг) та

НЕС (0,5 мкг/мл) аналіз мутабельності локусів Х-хромосоми проводився впродовж чотирьох поколінь; найвища частота появи мутантів, як і при впливі РО, спостерігалася в F_2 . Кофеїн (2,5 мкг/мл) підтримував пролонгований ефект дії радіації, оскільки високий рівень виникнення мутантів зберігався аж до п'ятого покоління. В результаті проведених експериментів отримано колекцію з 77 мутантних ліній. Одержані мутанти характеризувалися в основному алельними переходами за генами *white* і *cut*. Зустрічалися також поодинокі мутанти за генами *scute*, *Bar*, *prune*, подвійні мутанти *white-singed*.

Одним із наслідків впливу РО на живі організми є зміна тривалості життя (ТЖ). В літературі описано як збільшення, так і зменшення показників ТЖ при дії опромінення у дрозофіли [17–21]. У діапазоні великих доз існує лінійна залежність між дозою опромінення і шкідливим ефектом, до якого воно призводить, однак у діапазоні малих доз неодноразово було виявлено ефект стимуляції тривалості життя – гормезис [22, 23]. Нами були побудовані криві

виживання (КВ) і проаналізовані СТЖ та МТЖ в індукованих мутантів, отриманих у різних серіях дослідів з дією РО, а також РО і хімічних реагентів. При побудові кривих виживання особлива увага приділяється плато на кривій, наявність якого вважається характерною ознакою нормального старіння. Закінчення плато і перегин КВ 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 [12]. При побудові кривих виживання в проведених нами експериментах як контроль використано криву виживання вихідної лінії y^2w^{ad} , перегин якої відбувався після 15-го дня життя імаго. Показники СТЖ становили: S_{75} – 28 діб, S_{50} – 43 доби, S_{25} – 48 діб. Максимальна тривалість життя досягала 57 діб (рис.1, а). На основі аналізу кривих виживання мутантних ліній, отриманих в досліді по впливу РО, показано, що спад кривих відбувався на 13–15-ту добу життя імаго, проте інші показники тривалості життя були нижчими порівняно з вихідною лінією: S_{75} – 20–28 діб, S_{50} – 25–37 діб, S_{25} – 34–42 доби. Максимальна тривалість життя дорівнювала 39–52 добам (рис.1, а).

Аналіз кривих виживання десяти мутантних ліній, отриманих в досліді з комплексною дією РО (774 мКл/кг) та НЕС (0,5 мкг/мл), показав, що всі криві ідуть пучком і характеризуються зниженими показниками як середньої, так і максимальної тривалості життя порівняно з інтактною вихідною лінією (рис. 1, б, в). Спад кривих виживання спостерігався не пізніше 8–10-ї доби життя імаго, а понад 90 % особин залишалися живими до 12-ї доби. S_{75} дорівнював 19–27 добам, S_{50} – 24–39 добам, S_{25} – 29–50 добам. Максимальна тривалість життя досягала 34–62 діб. Перегин кривих виживання мутантних ліній, отриманих при комплексній дії РО і кофеїну (2,5 мкг/мл), спостерігався вже на 6–8-му добу життя імаго, що значно швидше порівняно з контролем (рис. 1, г). Зниженими були показники середньої і максимальної тривалості життя: S_{75} – 19–25 діб, S_{50} – 31–36 діб, S_{25} – 40–42 доби. Максимальна тривалість життя досягала 48–52 діб.

Таким чином, у переважній більшості мутантних ліній, отриманих при впливі РО, а також спільній дії опромінення з хімічними сполуками, відбувалося швидке відмирання особин і зниження показників СТЖ порівняно з вихідною лінією y^2w^{ad} .

У людини відомо багато захворювань, що успадковуються і приводять до короткої тривалості життя, під час якої процес старіння є прискореним [9]. Жодне з них не відповідає явищу природного старіння, який у дрозофіли має вражаючу схожість з процесом старіння у людей, тому дрозофіла використовується як зручний геронтологічний об'єкт. Однією з причин зниженої життєздатності і скороченої тривалості життя можуть бути пошкодження генетичного апарату, які спричиняють дегенеративні зміни в мозку. Для дрозофіли доведена подібність із ссавцями процесів диференціації та дегенерації нервової системи, а також висока гомологічність генів (до 70 %), що контролюють ці процеси [24]. Описано ряд нейродегенеративних мутацій дрозофіли, пов'язаних з порушенням нормальної роботи клітин, які нагадують відхилення, характерні для певних захворювань у людини [25–27]. Оптимальним підходом для отримання мутантів зі змінами структур головного мозку є застосування хімічних мутагенів, перш за все алкілювальних агентів, які мають здатність викликати точкові мутації у різних генах, в тому числі й тих, які відповідають за функціонування нервової системи. В даній роботі для індукції мутацій у X-хромосомі ми використали НЕС. Мутаген вносили для личинкового згодовування лінії Oregon у різних концентраціях – 0,4; 2 та 4 мкг/мл. Схрещування проводили методом брудів. Для одержання чистих ліній мутантних самців схрещували з віргінними самками *FM4 (In (1) FM4/y^{31d}sc⁸dmB)*, які містять велику інверсію та запирачі кросинговеру.

Оптимальною в наших експериментах була концентрація 0,4 мкг/мл. При затравці НЕС в даній концентрації з високою частотою ($4 \cdot 10^{-2}$) отримано 9 культур зі змінами структур в мозковій тканині. Слід зазначити, що підвищення концентрації мутагену не приводило до збільшення частоти появи мутантів. Зрізи головного мозку виготовляли у 30-денних імаго, оскільки відомо [28], що нейродегенерації

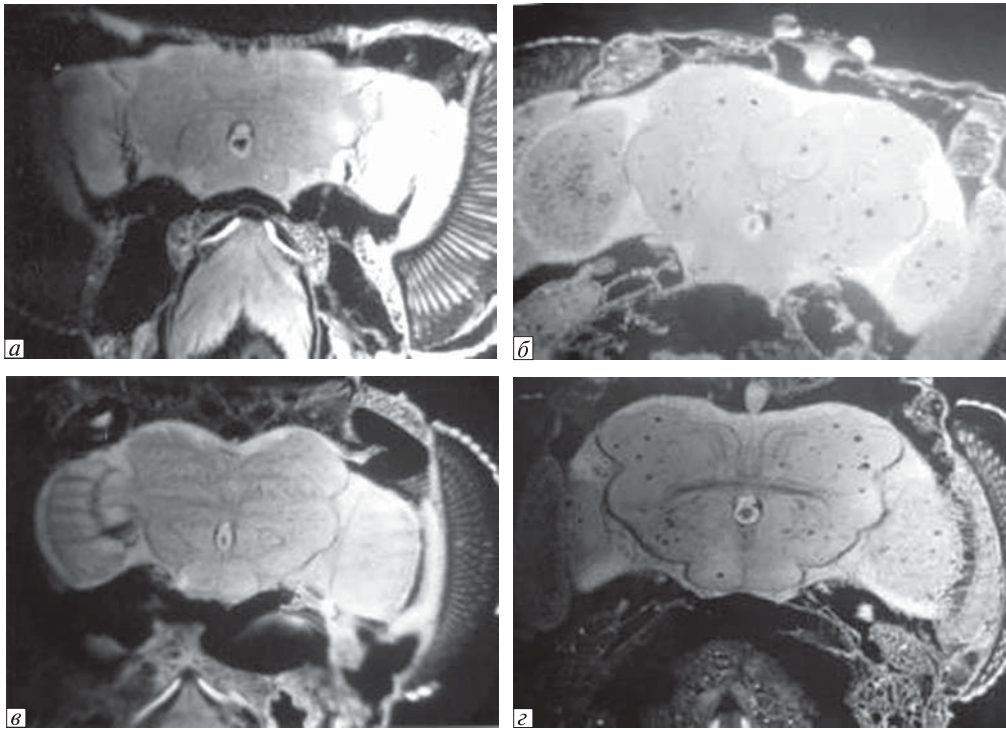


Рис. 2. Мутанти *D. melanogaster* з морфологічними змінами структур головного мозку: *a* – Oregon; *б* – дрібні вакуолі по всій структурі мозку і великі – в медулі (17.1.1; II група); *в* – губчата структура (9.1.1; I група); *г* – поодинокі дрібні вакуолі у всіх структурах мозку (31.3.2; III група)

проявляються з віком. Отримані мутантні лінії умовно були розділені на декілька фенотипових груп за характером розташування і розміром вакуолей, що виникли у головному мозку дрозофіли (табл. 1, рис. 2, *a–г*).

Оскільки всі зміни виявлялися у 30-добових особин, то необхідно було дослідити момент появи нейрональних змін в онтогенезі, оскільки з літератури відомо, що зміни у мозковій тканині можуть виникати у молодих імаго вже на 1–2 добу після вильоту з лялечки [28]. Тому ми проаналізували гістологічні препарати зрізів головного мозку у мутантних особин різного віку. Дані представлені в табл. 2.

З табл. 2 видно, що у ліній 5.1.1, 17.1.1, 102.3.4 зміни відбуваються вже на 5-ту добу після вильоту імаго (рання дегенерація), швидко прогресують і набувають максимального прояву у 30-добовому віці. У ліній 4.1.1, 9.1.1, 45.1.1 поодинокі вакуолі починали виникати у 10-добовому віці, а у особин ліній 33.1.1, 50.1.1, 60.1.1, 58.3.4 структурні зміни головного мозку з'являлися лише на пізніх стадіях он-

тогенезу, після 20-го дня життя імаго (пізня дегенерація).

Простеживши динаміку появи нейродегенерацій, ми не отримали доказів закономірності «фенотипова група – динаміка появи змін», тобто в окремих фенотипових групах час виникнення і ступінь прояву нейрональних змін є різний.

Таблиця 1
Фенотипові групи мутантів з морфологічними змінами у структурі головного мозку дрозофіли

Група	Код лінії	Характер змін
I	9.1.1, 4.1.1, 5.1.1, 33.1.1, 50.1.1	Дрібні вакуолі по всій структурі мозку (губчата структура)
II	17.1.1, 45.1.1, 60.1.1	Поодинокі вакуолі по всій структурі мозку і великих розмірів у медулі
III	31.3.2, 58.3.4, 102.3.4	Поодинокі великі вакуолі в різних ділянках мозку

З метою виявлення кореляції між часом появи змін у структурах головного мозку мутантів і їхньою життєздатністю нами були побудовані криві виживання та проаналізовані середня і максимальна тривалість життя мутантних ліній (рис. 3, *a–в*). Контролем служила КВ лінії дикого типу Oregon, параметри якої приймаються за нормальну динаміку старіння дрозофіли [12, 29]. Впродовж 30 діб КВ цієї лінії характеризувалася чисельністю мух, яка перевищувала 90 %; з 25-ї доби спостерігався спад кривої (рис. 5, *a*). Значення S_{75} і S_{50} становили 43 і 48 діб відповідно. На 52-гу добу живими залишалися 25 % мух. Максимальна тривалість життя дорівнювала 56 добам.

Група ліній, у якої зміни в тканині мозку спостерігалися вже на 5-ту добу життя (5.1.1, 17.1.1, 31.3.2, 102.3.4) (рис. 3, *a*), характеризувалася швидким відмиранням особин і зниженими параметрами як середньої, так і максимальної тривалості життя. У цієї групи ліній плато на кривих спостерігалось лише до 15–16-ї доби життя. Значно нижчими порівняно з контролем були і показники середньої тривалості життя (S_{75} – на 21–47 %, S_{50} – на 16–40 %, S_{25} – на 6–30 %); максимальна тривалість життя у представників цієї групи ліній досягала 39–53 діб.

Таблиця 2
Динаміка виникнення індукованих НЕС змін у структурах головного мозку

Код лінії	Фенотипова група	Код				
		1	5	10	20	30
4.1.1	I	N	N	+	++	+++
5.1.1	I	N	+	+	++	+++
9.1.1	I	N	N	+	+	++
33.1.1	I	N	N	N	+	+
50.1.1	I	N	N	N	+	++
17.1.1	II	N	+	+	++	+++
45.1.1	II	N	N	+	+	++
60.1.1	II	N	N	N	+	++
31.3.2	III	N	+	+	+	+
58.3.4	III	N	N	N	+	++
102.3.4	III	N	+	+	++	+++

Примітка. N – нормальна структура мозку; + – початкові зміни в структурі мозку; ++ – чітко виражені зміни в мозкових структурах; +++ – максимальний мутантний фенотип.

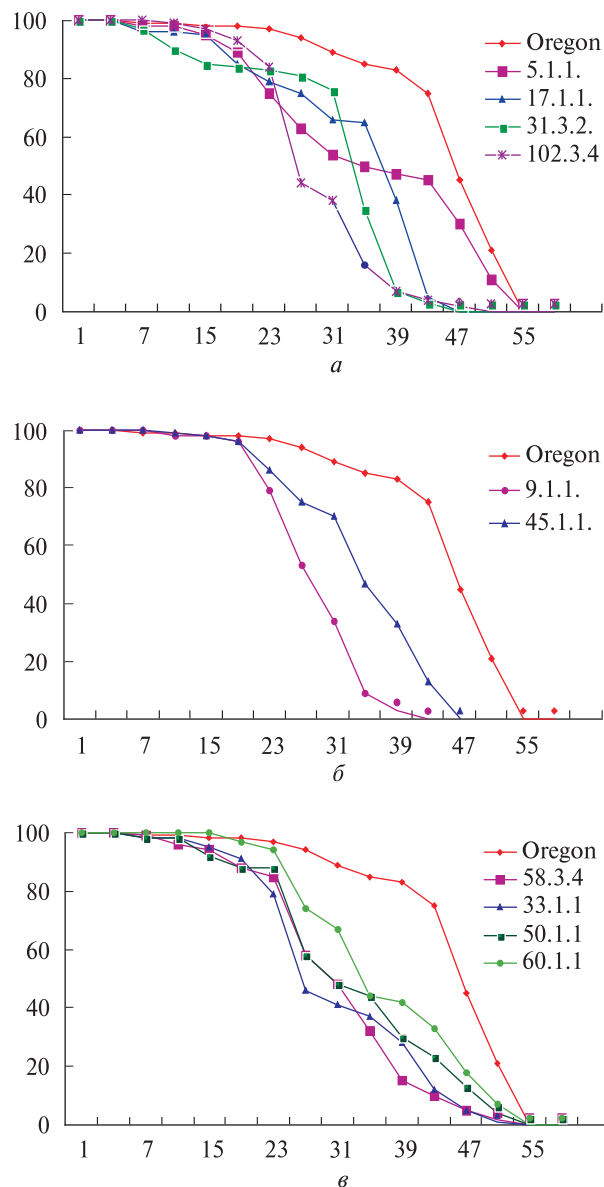


Рис. 3. Криві виживання мутантних ліній, в яких зміни в структурах мозку проявляються: *a* – на 5-ту добу життя імаго; *б* – на 10-ту добу життя імаго; *в* – в пізньому онтогенезі; по вертикалі – процент виживання; по горизонталі – тривалість життя, діб

Лінії, в яких нейродегенеративні зміни почалися на 10-ту добу життя імаго (9.1.1, 45.1.1), (рис. 3, *б*), як і попередня група ліній, теж характеризувалися зниженими показниками середньої та максимальної тривалості життя порівняно з контролем, проте різкого спаду кривих виживання у них не спостерігалось: більше 90 %

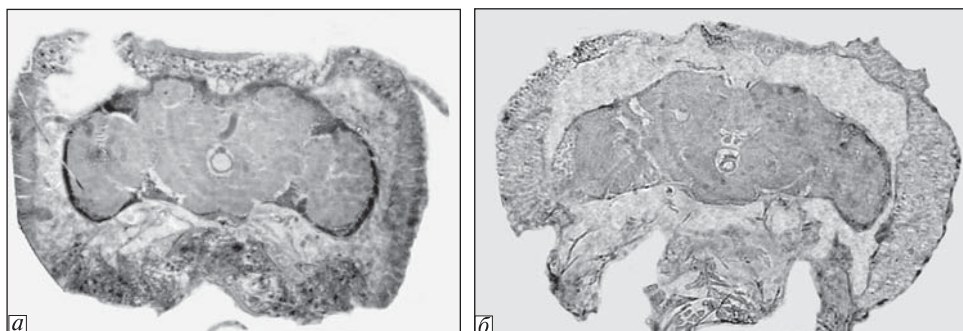


Рис. 4. Зрізи головного мозку 3-добових імаго: а – лінії $y^2w^{a^d}$; б – лінії RN_{12}

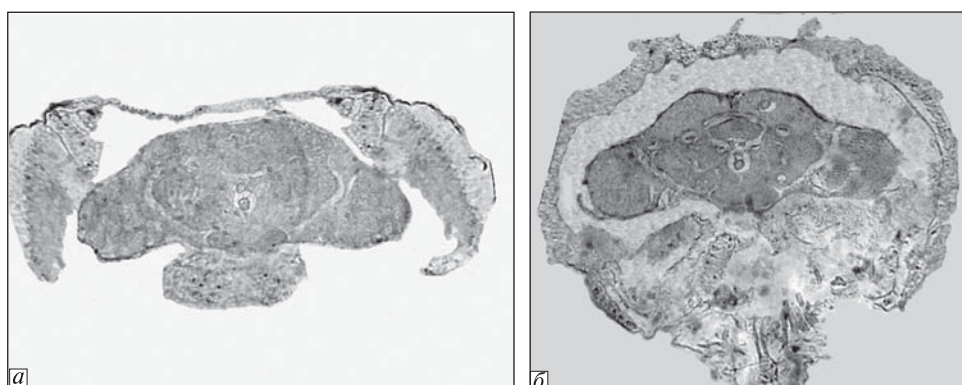


Рис. 5. Фотографії зрізів головного мозку 30-добових імаго: а – лінії $y^2w^{a^d}$; б – лінії RK_3

імаго залишалося живими до 21–23-ї доби життя. Показники СТЖ були: S_{75} – 27–30 діб, S_{50} – 30–37 діб, S_{25} – 35–43 діб. Максимальна тривалість життя становила 39–46 діб.

У ліній, які характеризувалися пізнім проявом нейродегенерацій (на 20-ту добу), плато на кривих виживання спостерігалось до 17–23-ї доби життя імаго (рис. 3, в). Як і у попередніх групах, нижчими від контрольних були і параметри СТЖ та показники МТЖ.

Таким чином, показано, що всі мутантні лінії з нейродегенеративними змінами характеризувалися швидким відмиранням особин, зменшеними показниками середньої тривалості життя та зниженою життєздатністю. Особливо швидке відмирання імаго відбувалося у групі ліній, в яких зміни у мозку виникали на 5-ту добу життя; при цьому спостерігалася кореляція між моментом появи змін і тривалістю життя.

Оскільки у переважної більшості мутантів, отриманих нами в різних серіях дослідів з дією РО та хімічних мутагенів, спостерігалася скорочена тривалість життя, ми поставили своїм завданням дослідити, чи не спричинене це ней-

родегенеративними змінами. Було виготовлено і проаналізовано мозкові зрізи представників всіх досліджуваних ліній у молодому (3–5-денному) та старому (30-денному) віці. На основі мікроскопічного аналізу цих зрізів змін в мозкових структурах у всіх проаналізованих мутантів не виявлено (рис. 4, а, б та рис. 5, а, б).

Отже знижена життєздатність і скорочена тривалість життя у одержаних нами радіоіндукованих мутантів дрозофіли, отриманих при дії РО і комплексному впливі РО з хімічними сполуками, зумовлені іншими причинами. В літературі зараз широко обговорюється гіпотеза про те, що причиною зменшеної тривалості життя можуть бути переміщення мобільних генетичних елементів [30, 31]. І оскільки у вихідної лінії $y^2w^{a^d}$ відома локалізація ряду мобільних елементів в конкретних локусах Х-хромосоми, нами методом блот-гібридизації за Саузерном була досліджена природа мутацій в генах *white* і *cut*, бо саме за цими генами ми отримали найбільшу кількість мутантів. В попередніх наших роботах [15, 16] було досліджено молекулярні зміни в локусі *white* у

мутантів з лимонними y^2w^* (RN_5 , RN_6 , RN_{11}) та білими y^2wsp (R_7 і RN_{18}) очима. Показано, що причиною алельного переходу $w^{a4} \rightarrow w$ (білі очі) було вирізання МГЕ *BEL*, *coria* та неідентифікованої вставки з одночасним вбудовуванням фрагмента ДНК розміром 6,2 тис. п.н. Причиною алельного переходу $w^{a4} \rightarrow w^*$ (лимонні очі) було неточне вирізання неідентифікованої вставки розміром 11,5 тис. п.н. При дослідженні природи мутацій в локусі *cut* у мутантів RN_{20} та RN_{21} встановлено, що у індукованих *cut*-мутантів відбулася делеція величиною 1,9 тис. п.н. в групі комплементції *cut wing*. Отже показано, що у мутантів, отриманих нами в різних серіях дослідів по впливу РО та комплексної дії РО з хімічними реагентами, внутрішньогенні делеції, вбудовування неідентифікованих фрагментів ДНК та вирізання неповнорозмірних копій МГЕ з місць їх розташування спричиняють алельні переходи в нестабільних локусах *white* і *cut* і можуть бути однією з причин дестабілізації геному та скорочення тривалості життя.

Висновки. В результаті проведених нами експериментів показано, що транспозиції мобільних генетичних елементів в нестабільних локусах X-хромосоми і мутації, які спричиняють нейродегенеративні зміни в структурах головного мозку, є одними із важливих причин прискореного старіння і скорочення тривалості життя у *Drosophila melanogaster*.

SUMMARY. It has been shown that most of *Drosophila melanogaster* mutant lines obtained as a result of X-rays irradiation (XI) as well as of the combined action of XI and some chemical agents are characterized by decreased indexes of average (7–40 %) and maximal (1–35 %) life span. Insertion-excision processes at the instable genes *white* and *cut* are among the reasons of decreased vitality and shortened life span in induced mutants. Collection of neurodegenerative mutants has been obtained under the influence of ENU. Fast dying of flies and decreased vitality correlated with time point of neurodegenerations in brain structure.

РЕЗЮМЕ. Показано, що більшість мутантних ліній *Drosophila melanogaster*, отриманих при дії рентгенівського випромінювання та деякими хімічними речовинами, характеризуються зниженими показателями як середньої (на 7–40 %), так і максимальної (на 1–35 %) тривалості життя.

продовжителю життя. Однією з причин зниженої життєспроможності та укороченої тривалості життя цих мутантів можуть бути інсерційно-ексцизійні процеси в нестабільних локусах *white* і *cut*. В результаті індукції НЕМ отримана колекція нейродегенеративних мутантів, у яких швидке старіння особин і знижена життєспроможність корреливали з часом виникнення нейродегенерацій в структурах мозку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Harman D. Free radical theory of aging // *Mutat. Res.* – 1992. – 275. – P. 257–266.
2. Gutteridge J.M.C., Westermarck T., Halliwell B. Oxygen radical damage in biological system // *Free radicals, aging and degenerative diseases. Modern aging research* / Ed. J.E. Johnson, R. Walford, D. Harman, J. Miquel. – New York, 1986. – 8. – P. 99–139.
3. Hayashi J.I., Ohta S., Kagawa Y., Kondo H., Kaneda H., Yonekawa H., Takai D., Miyabayashi S. Nuclear but not mitochondrial genome involvement in human age-related mitochondrial dysfunction. Functional integrity of mitochondrial DNA from aged subjects // *J. Biol. Chem.* – 1994. – 269. – P. 6878–6883.
4. Mecocci P., MacGarvey U., Kaufman A., Koontz D., Shoffner J., Wallace D., Beal M. Oxidative damage of mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain // *Ann. Neurology.* – 1993. – 34, № 4. – P. 609–616.
5. Bodnar A., Quellerie M., Frolkis M., Holt S., Chiu C., Morin G., Harley C., Shay J., Lichtsteiner S., Wright W. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells: a review with implications // *Science.* – 1998. – 279. – P. 349–352.
6. Vaziri H., Benchimol S. Reconstruction of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomerase and extended replicative life span // *Curr. Biol.* – 1998. – 8. – P. 279–282.
7. Зайнуллін В.Г. Генетические эффекты хронического облучения в малых дозах. – СПб: Наука, 1998. – 100 с.
8. Harms-Ringdahl M. Some aspects on radiation induced transmissible genomic instability // *Mutat. Res.* – 1998. – 404, № 1. – P. 27–33.
9. Психиатрия позднего возраста: В 2-х т. Пер. с англ. / Под ред. Р. Джекоби, К. Оппенгаймер. – Киев: Фара, 2001. – Т. 1. – С. 3–6.
10. Медведев Н.Н. Практическая генетика. – М.: Наука, 1968. – 295 с.
11. Белокоп Е.М. Генетический эксперимент в исследованиях на дрозофиле. – Львов: Вища школа, 1979. – 109 с.
12. Lints F.A., Stoll J., Gruwez G. An attempt to select for increased longevity in *Drosophila melanogaster* // *Gerontology.* – 1979. – 25, № 4. – P. 192–204.

13. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular cloning : A laboratory manual. — New York : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. — 1331 p.
14. Heisenberg M., Bohl K. Isolation of anatomical brain mutants of *Drosophila* by histological means // *Z. Naturforsch [C]*. — 1979. — **34**. — P. 143–147.
15. Шоханов Е.М., Щербата Г.Р., Черник Я.И. Генетическая изменчивость лабораторных линий и природных популяций *Drosophila melanogaster* при действии рентгеновского излучения // *Генетика*. — 1997. — **33**, № 1. — С. 25–30.
16. Кімак Н.Я., Бобак Я.П., Щербата Г.Р., Черник Я.І. Вплив рентгенівського опромінення на геномну мінливість *Drosophila melanogaster* // *Генетика і селекція в Україні на межі тисячоліть: В 4-х т.* — Київ : Логос, 2001. — Т.1. — С. 242–249.
17. Зайнуллин В.Г., Москалев А.А. Изменчивость продолжительности жизни имаго дрозофилы в условиях хронического облучения в малых дозах радиации // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 2000. — **40**, № 3. — С. 281–284.
18. Зайнуллин В.Г., Москалев А.А. Радиационное изменение продолжительности жизни лабораторных линий *Drosophila melanogaster* // *Генетика*. — 2001. — **37**, № 9. — С. 1304–1306.
19. Измайлов Д.М., Обухова Л.К., Окладнова О.В., Акифьев А.П. Продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* в ряду поколений после однократного воздействия ионизирующей радиации // *Докл. АН СССР*. — 1990. — **313**, № 3. — С. 718–722.
20. Вайсерман О.М., Кошель Н.М., Войтенко В.П. Тривалість життя *Drosophila melanogaster* після рентгенівського опромінення на стадії личинки // *Биологический вестник*. — 1998. — **2**, № 1. — С. 34–37.
21. Вайсерман В.П., Литошенко А.Я., Квитницкая-Рыжова Т.Ю., Кошель Н.М., Мозжухина Т.В., Михальский С.А., Войтенко В.П. Молекулярные и клеточные аспекты радиационного гормезиса у *Drosophila melanogaster* // *Цитология и генетика*. — 2003. — **37**, № 3. — С. 41–48.
22. Коваль О.А., Вайсерман А.М., Кошель Н.М., Войтенко В.Н. Радиационный гормезис у *Drosophila melanogaster*: Препринт. 96.1 — ОМБИ «Гиппократ», 1996. — 10 с.
23. Кузин А.М. Значение для биоты природных уровней атомной радиации // *Усп. соврем. биологии*. — 1995. — **115**, вып. 2. — С. 133–140.
24. Goodman C.S., Doe C.Q. Embryonic development of the *Drosophila* central nervous system // *Development of Drosophila* / Ed. M. Bate, A. Martinez-Arias. — New York : Cold Spring Harbor, 1993. — **2**. — P. 1131–1206.
25. Min K.T., Benzer S. Spongecake and egroll: two hereditary diseases in *Drosophila* resemble patterns of human brain degeneration // *Curr. Biol*. — 1976. — **7**. — P. 885–888.
26. Min K. *Drosophila* as a model to study human brain degenerative diseases // *Parkinson. Relat. Disord*. — 2001. — **7**. — P. 165–169.
27. Min K.T., Benzer S. Preventing neurodegeneration in the *Drosophila* mutant bubblegum // *Science*. — 1999. — **284**. — P. 1985–1988.
28. Корочкин Л.И., Михайлов А.Т. Введение в нейрогенетику. — М.: Наука, 2000. — С. 229–231.
29. Лэмб М. Биология старения. — М.: Мир, 1980. — 206 с.
30. Пасюкова Е.Г., Беляева Е.С., Коган Е.С., Павлова М.Б., Кайданов Л.З., Гвоздев В.А. Транспозиции мобильных диспергированных генов, коррелирующие с изменением приспособленности, у *Drosophila melanogaster* // *Генетика*. — 1984. — **20**, № 11. — С. 1772–1781.
31. Woodruff R.C., Thompson J.N. Transposons as natural and experimental mutagens // *Encyclopedia of life sciences* — Nature Publ. Group, 2002 / www.els.net

Надійшла 13.11.06