

ПЕРСИСТЕНТНАЯ ЛОКУС-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ  
АЛЛЕЛЕЙ *YELLOW*<sup>2-717</sup> И *NOTCH*<sup>Uc-1</sup> У *DROSOPHILA MELANOGASTER*  
СВЯЗАНА С МУЛЬТИПЛИКАЦИЕЙ *HOBO*

© Л. П. Захаренко,<sup>1,2,\*</sup> Л. В. Коваленко,<sup>1</sup> С. Май,<sup>3</sup> И. К. Захаров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск,

<sup>2</sup> Кафедра цитологии и генетики Новосибирского государственного университета и

<sup>3</sup> Институт клеточной биологии, Виннипег, Канада;

\* электронный адрес: zakharlp@bionet.nsc.ru

Исследовали причину персистентной локус-специфической нестабильности у *Drosophila melanogaster*. Согласно флуоресцентной гибридизации *in situ*, в генетически нестабильных локусах *yellow* (линия *y*<sup>2-717</sup>) и *Notch* (линия *Uc-1*) *D. melanogaster hobo*-элемент представлен не одной копией. В исследованных линиях локус-специфическая нестабильность обусловлена не столько внедрением (вырезанием) *hobo*-мобильного элемента, сколько его мультипликацией в соответствующем локусе и последующей рекомбинацией с соседними *hobo*.

Ключевые слова: *Drosophila melanogaster*, *hobo*-элемент, нестабильность генома, FISH, *yellow*, *Notch*.

Принятые сокращения: FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*, п. н. — пары нуклеотидов.

Большую часть видимых спонтанных мутаций у дрозофилы считают результатом внедрения мобильных элементов в соответствующие гены (Fry, Nuzhdin, 2003). Обнаружены как высоконестабильные аллели дикого типа, так и высоконестабильные мутации, ревертирующие к нормальному фенотипу с частотами порядка величин  $10^{-2}$ — $10^{-3}$  (Golubovsky et al., 1977; Sheen et al., 1993; Окладнова, Куфитиг, 1995; Eggleston et al., 1996; O'Hare et al., 1998; Roiha et al., 1988). Высокая локус-специфичность обусловлена мобильными элементами. Например, супермутабельность в гене *yellow*, обнаруженная в 1992 г., была связана с образованием химерного мобильного элемента, состоящего из двух идентичных копий *P*-элемента, фланкированного уникальными геномными последовательностями (Георгиев и др., 1992; Крачинска и др., 1992; Georgiev, Yelagin, 1992; Паршиков и др., 1999; Головин и др., 2000). Персистирующая нестабильность в гене *cut* связана с активностью мобильного элемента *gypsy* (Kuzin et al., 1994). Несколько случаев локус-специфической нестабильности связано с *hobo*-элементом (Blackman et al., 1987; Yannopoulos et al., 1987).

Примером локус-специфической нестабильности, обусловленной не просто внедрением (вырезанием) мобильного элемента, но связанной с образованием хромосомных перестроек с его участием, является локус *Notch* линии *Uc-1 Drosophila melanogaster* (Lim, 1988; Ho et al., 1993; Sheen et al., 1993; Eggleston et al., 1996). Среди фенотипически нормальных самок в этой линии (а также и в ее производных) с частотой порядка  $10^{-3}$ — $10^{-4}$  появлялись мутантные особи с вырезкой на крыле. Частота му-

тирования в этом гене была непостоянной, спонтанно затухала и усиливалась со временем без внешних воздействий. Нестабильность в гене *Notch* сопровождалась образованием инверсий разной длины, фланкированных *hobo*-элементом. Инверсии в X-хромосоме возникали как в дистальном, так и в проксимальном направлениях от гена *Notch*. В гене *Notch* линии *Uc-1* и ее мутантных производных молекулярно-генетическими методами обнаружена встройка полноразмерной копии *hobo*-элемента в 5-й интрон (Eggleston et al., 1996). Исходя из того что инверсии образуются за счет рекомбинации между разнонаправленными *hobo*-последовательностями, можно предположить, что в «горячей точке» — районе гена *Notch Uc-1*—X-хромосомы должны быть по крайней мере два разнонаправленных *hobo*-элемента. Поскольку ген *Notch* имеет длину 37 391 п.н. и содержит несколько интронов, внедрение нескольких мобильных элементов в этот ген без влияния на фенотип возможно.

В 1980-х годах в природной популяции *Drosophila melanogaster* (Умань, Украина) были обнаружены в высокой концентрации *yellow-2*-аллели (желтое тело и крылья, но ворсинки дикого типа), которые с высокой частотой (порядок величин  $10^{-2}$ — $10^{-4}$ ) ревертировали к норме и мутировали обратно (Голубовский и др., 1987; Захаров и др., 1995). В регуляторную зону гена *yellow* этих аллелей встроены дефектный вариант *hobo*-последовательности длиной 1.6 т.п.н. с делецией в центральной части элемента, ориентированный в ту же сторону, что и ген *yellow* (Грачева и др., 1998; Захаренко и др., 2004). Молекулярно-генетическими методами было показано, что неста-

бильность в этом гене связана с появлением инверсии регуляторной зоны гена *yellow*, фланкированной *hobo*-элементами (Грачева и др., 1998; Захаренко и др., 2000, 2004). Фенотипически нормальные производные  $y^2$ -аллелей из этой популяции возникали за счет реинверсий; т. е. наличие *hobo*-элемента в регуляторной зоне гена *yellow* в данном случае, как и в случае гена *Notch<sup>Uc-1</sup>*, не всегда вызывает видимую мутацию. Регуляторная часть гена *yellow* в производных линии  $y^{2-717}$  оказалась не только инвертированной между двумя *hobo*-элементами, но еще и мультиплицированной (Захаренко и др., 2004). Полученные молекулярно-генетические данные цитогенетически не подтверждались — размера инверсий не определяли.

В настоящей работе с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) мы показали, что в нестабильных локусах *yellow* ( $y^{2-717}$ —X-хромосома) и *Notch* (*Uc-1*—X-хромосома) *D. melanogaster* *hobo*-элемент представлен более чем одной копией. Персистирующая мутабельность обусловлена не только внедрением мобильного элемента, но и его мультипликацией в соответствующем локусе, а также, видимо, удачной для рекомбинаций ориентацией *hobo*-последовательностей. Рекомбинации между близко расположенными *hobo*-элементами в линии  $y^{2-717}$  идут чаще, чем между удаленными.

### Материал и методика

В работе использовали следующие линии *Drosophila melanogaster*: 1)  $y^{2-717}$  выделенная из природной популяции *D. melanogaster* Умани в 1983 г.; 2) производные линии  $y^{2-717}$  —  $y^{2-717a+}$  и  $y^{2-717alk3-2}$ , полученные в результате скрещивания самцов исходной линии с самками лабораторной линии со сцепленными X-хромосомами — C(1)DX, *y/fY*; 3) *Uc-1* с нестабильным геном *Notch<sup>Uc-1</sup>*, полученная от д-ра J. Lim (США); 4)  $y^{743+}/N^{Uc-1}$  — рекомбинант по X-хромосоме с нестабильным геном *yellow<sup>743+</sup>* — фенотипически нормальной производной линии  $y^{2-702}$  из Умани и с фенотипически нормальным нестабильным геном *Notch<sup>Uc-1</sup>*.

Флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) проводили на давленных препаратах слюнных желез *D. melanogaster*. Препараты прогревали при 60° С в течение 1 ч в 2×SSC и денатурировали в 0.07 М NaOH 3 мин. В качестве зонда использовали клонированную ДНК мобильных элементов: *hobo* (полученную от д-ра J. Lim, США), *Dm412* и *mdg1* (полученную от Н. Б. Федоровой, ИЦиГ СО РАН, Новосибирск). ДНК зондов метили с помощью ник-трансляции биотинилированным дезоксиУТФ («Медиген», Новосибирск). Гибридизацию проводили при 37° С в течение ночи. Состав гибридизационной смеси: 50%-ный формамид, 10 %-ный декстрансульфат, 4×SSC, 1× раствор Денхардта, 0.1 М фосфатный буфер, pH 7.6, и 10—20 нг меченой ДНК на 1 препарат. После гибридизации препараты промывали в 2×SSC при 42° С 3 раза по 5 мин. Детекцию биотина проводили с помощью авидин-FITC (Molecular Probes, США). Vectashield с DAPI (Vector, США) использовали в качестве аниифейда. Препараты анализировали на микроскопе Axioskop-2 Plus с камерой CCD VC44 PCO, программное обеспечение ISIS3 (METSYSYSTEMS GmbH). Часть препаратов (линия *Uc-1*) анализировали на микроскопе Zeiss AxioPhot2, камера Zeiss Axio Cam HRm, программное обеспечение AxioVision версия 3, 1.

Авторадиографический вариант гибридизации *in situ* проводили с использованием <sup>3</sup>H-УТФ (Санкт-Петербург)

для мечения ДНК. Радиоактивную метку выявляли с помощью фотоэмульсии типа М (НИИ ХИМФОТОПРОЕКТ, Москва).

В колориметрическом варианте гибридизации *in situ* в качестве метки использовали биотин-дУТФ (набор для ник-трансляции «Медиген», Новосибирск). Выявляли биотин с помощью стрептавидин-щелочной фосфатазы согласно инструкции (Life Technologies, США).

### Результаты и обсуждение

Изучали распределение (локализацию и число) *hobo*-элементов на политечных X-хромосомах слюнных желез в двух линиях *D. melanogaster* с локус-специфической *hobo*-обусловленной нестабильностью с помощью FISH (линия с нестабильным геном *yellow<sup>2-717</sup>* и линия с нестабильным геном *Notch<sup>Uc-1</sup>*).

Инверсия в регуляторной зоне гена *yellow*, обнаруженная нами ранее с помощью блот-гибридизации в линии  $y^{2-717}$  и большей части ее производных (например,  $y^{2-717a}$ ), цитогенетически не выявляется при анализе политечных хромосом из клеток слюнных желез гетерозиготных личинок *Oregon/y<sup>2-717</sup>* и *Oregon/y<sup>2-717a</sup>* (рис. 1, а, б). Это значит, что инверсия регуляторной зоны гена *yellow* в  $y^{2-717}$ —X-хромосоме невелика и локализована в районе 1В. Только в одной из шести производных линии  $y^{2-717}$  мы обнаружили крупную инверсию (рис. 2), фланкированную *hobo*-элементами (производная 4-го порядка — линия  $y^{2-717alk3-2}$ ). На X-хромосоме гетерозиготы *Oregon/y<sup>2-717alk3-2</sup>* хорошо видна инверсионная петля между районами 1В и 13С (рис. 2). По краям этой инверсии есть сайты гибридизации *hobo* (рис. 3). По крайней мере на одном конце инверсии (13С) в X-хромосоме линии  $y^{2-717alk3-2}$  флуоресцентная метка представлена не одним блоком, а обнаруживается в нескольких соседних дисках политечной X-хромосомы. На X-хромосоме линии  $y^{2-717}$  с помощью FISH в районе 1В, в котором локализован ген *yellow*, выявляются по крайней мере 2 сайта гибридизации *hobo* (рис. 4). Результаты цитогенетического анализа подтверждают ранее полученные молекулярно-генетические данные о том, что в X-хромосоме  $y^{2-717}$  *hobo*-элемент мультиплицирован и обнаруживается на концах инверсии, в которую вовлечен ген *yellow* в линии  $y^{2-717}$  и ее производных (Захаренко и др., 2000, 2004).

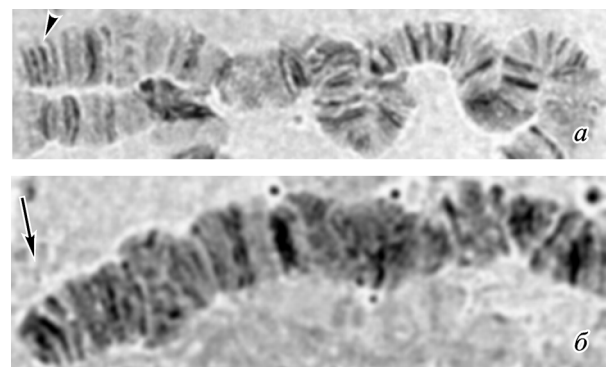


Рис. 1. Фрагмент X-хромосомы из слюнной железы гетерозиготных личинок *Drosophila melanogaster*  $y^{2-717}/Oregon$  (а) и  $y^{2-717a}/Oregon$  (б).

Стрелка указывает на район 1В.

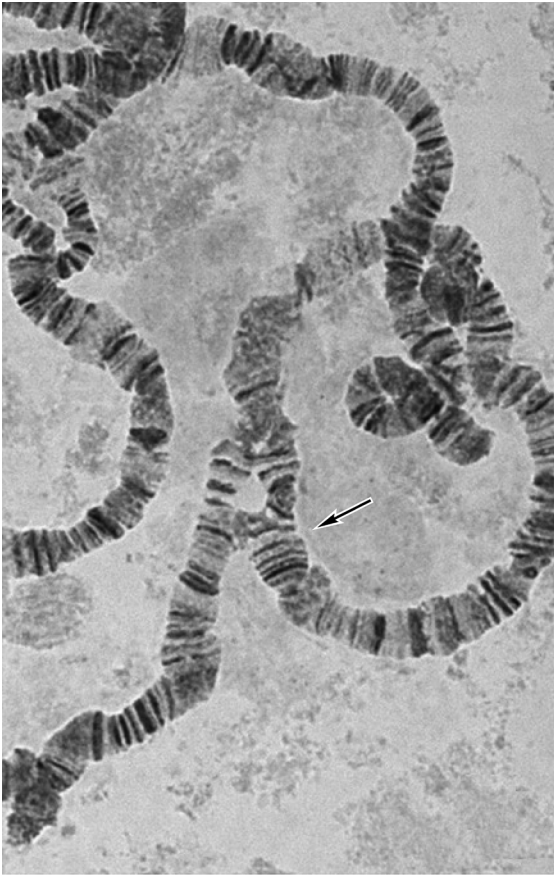


Рис. 2. Инверсия между районами 1В и 13С Х-хромосомы из слюнных желез гетерозиготы  $y^{2-71a} 1 k3-2/Oregon$ .  
Стрелка указывает на район 13С.

В линии *Uc-1* и ее производных в районе 3С Х-хромосомы, в котором локализован нестабильный аллель гена *Notch* (рис. 5, 6), *hobo*-элемент также представлен несколькими копиями. В других районах Х-хромосомы исходной линии *Uc-1* *hobo* не был выявлен (рис. 5). Х-хромосома, представленная на рис. 6, является рекомбинантной хромосомой, в которой объединены нестабильные аллели генов  $yellow^{2-743+}$  и *Notch<sup>Uc-1</sup>*. В районе 1В, в кото-

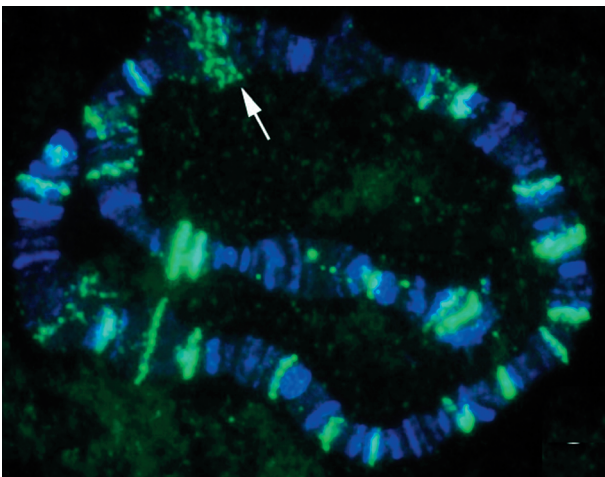


Рис. 3. FISH *hobo* на Х-хромосоме линии  $y^{2-717a} 1 k3-2$ .  
Стрелка указывает на район 13С.

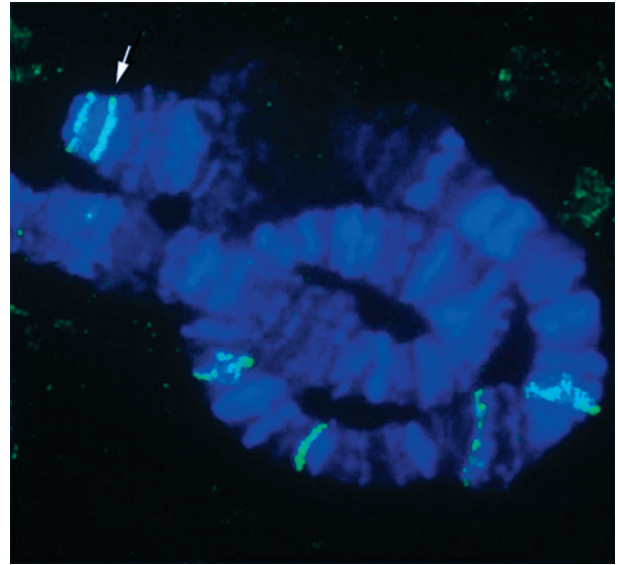


Рис. 4. FISH на фрагменте Х-хромосомы линии  $y^{2-717}$  с ДНК *hobo* в качестве зонда.  
Стрелка указывает на район 1В.

ром локализован ген *yellow*, выявляются 2 сайта гибридизации *hobo*, в третьем районе Х-хромосомы (3С), в котором локализован ген *Notch*, выявляется несколько сайтов внедрения *hobo*.

Локализация и число *hobo* на политенных хромосомах слюнных желез в линии  $y^{2-717}$  длительное время (с 1997 по 2004 г.) сохранялись неизменными (рис. 4, 7). Дисгенное скрещивание самцов этой линии с самками лабораторной линии со сцепленными Х-хромосомами, содержащими в своем геноме полноразмерную копию *hobo*, индуцирует как изменение числа сайтов гибридизации

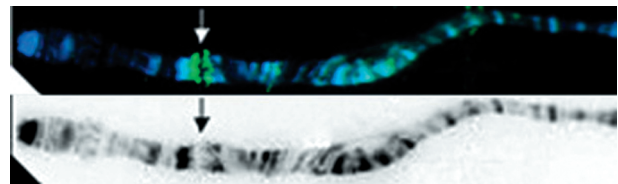


Рис. 5. FISH на фрагменте Х-хромосомы из клеток слюнных желез линии *Uc-1* с *hobo* ДНК в качестве зонда (внизу — та же хромосома до гибридизации).  
Стрелка указывает на район 3С.

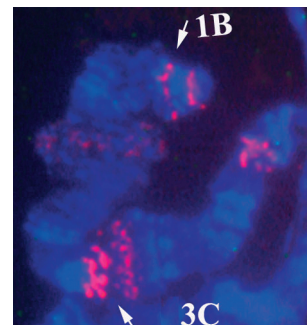


Рис. 6. FISH на рекомбинантной Х-хромосоме, содержащей нестабильные  $yellow^{2-743+}$  и *Notch<sup>Uc-1</sup>* с *hobo* в качестве зонда.  
Стрелка указывает на районы 1В (*yellow*) и 3С (*Notch*).

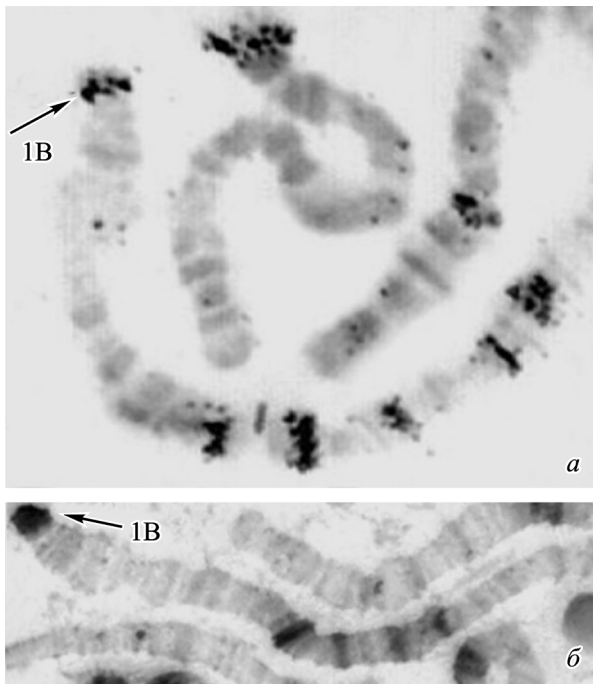


Рис. 7. Распределение *hobo*-элементов на конце X-хромосомы из слюнных желез линии  $y^{2-717}$  *Drosophila melanogaster* в 1997 г. (а, автордиография) и в 2000 г. (б, биотин—стрептавидин—щелочная фосфатаза).

Стрелка указывает на район 1В.

*hobo*, так и локус-специфическую нестабильность (Захаренко и др., 2004; Коваленко и др., 2006). Число повторов *hobo* в районе 1В по результатам блот-гибридизации в линии  $y^{2-717}$  равно 2, у ее производных в этом районе отмечалось не более 5 повторов *hobo* (Захаренко и др., 2000). Отметим, что общее число сайтов гибридизации *hobo* на всей X-хромосоме линии  $y^{2-717}$  равно 10, а у ее производной, например в линии  $y^{2-717alk3-2}$ , — 30. Поэтому если бы рекомбинации приходили с равной вероятностью между разными *hobo*, распределенными по длине хромосомы, то длинных инверсий было бы больше, чем коротких. На основании вышеприведенных данных можно было бы сделать предположение о том, что рекомбинации между близко расположенными *hobo* происходят чаще, чем между удаленными. Однако надо иметь в виду, что инверсии образуются в результате рекомбинации только между разнонаправленными *hobo*. Если все удаленные от гена *yellow hobo*-элементы ориентированы в ту же сторону, что и *hobo* из гена *yellow* (района 1В), то образование длинных инверсий с участием *hobo* из гена *yellow* будет невозможно. Так, в линии *cn bw sp D. melanogaster*, геном которой полностью секвенирован, в 3L-хромосоме *hobo*-обусловленные инверсии невозможны, так как все аннотированные *hobo*-последовательности ориентированы в одну сторону. Делеции, возникающие в результате рекомбинации между разнонаправленными *hobo*, будут, вероятно, летальными, так как *hobo* в этой хромосоме расположены на большом расстоянии друг от друга (FlyBase Insertions query form).

Локус-специфическая нестабильность аллелей *yellow<sup>2-743+</sup>* и *Notch<sup>Uc-1</sup>* сохраняется длительное время, видимо потому, что вырезание одного *hobo*-мобильного элемента из нескольких, рядом расположенных, не приводит к

«очищению» локуса от *hobo*. Вырезание транспозона из одного гомолога часто не сопровождается его утратой вследствие репарации утраченной последовательности по матрице из гомолога (см. обзор: Чмуж и др., 2006). Видимо, поэтому частота инсерций *hobo*-элементов превышает частоту их эксцизий, как было показано ранее (Коваленко и др., 2006).

Элементы *hobo* могут вступать в рекомбинацию, но и в этом случае локус не «очищается» от *hobo*. Число *hobo*-элементов может уменьшиться, но не исчезнуть вовсе, только в случае рекомбинации между однонаправленными *hobo* с образованием жизнеспособной делеции. Таким образом, если район содержит несколько *hobo*-элементов, то источник нестабильности в локусе остается до тех пор, пока такая кассета мобильных элементов в районе нестабильного гена в популяции присутствует.

Число сайтов гибридизации *hobo* на X-хромосоме линии *Uc-1* меньше, чем на X-хромосоме  $y^{2-717}$  или тем более у производных этой линии (рис. 3—5). На порядок ниже и частота мутирования в аллелях *Notch<sup>Uc-1</sup>* по сравнению с *yellow<sup>2-717</sup>* и ее производными ( $10^{-3}$ — $10^{-4}$  и  $10^{-2}$ — $10^{-4}$  соответственно). Этот факт можно объяснить тем, что в линии *Uc-1* присутствует полноразмерная копия *hobo* и нестабильность поддерживается собственной транспозазой (Eggleston et al., 1996). В линии же  $y^{2-717}$  нестабильность появляется в результате дисгенного скрещивания с мухой из лабораторной линии (Захаренко и др., 2000; Коваленко и др., 2006). Для гибридного дисгенеза характерна повышенная нестабильность генома в первые несколько поколений после дисгенного скрещивания. Таким образом, на локус-специфическую нестабильность может влиять также наличие или отсутствие полноразмерной копии *hobo*, способной синтезировать активную транспозазу.

Итак, локус-специфическая *hobo*-обусловленная нестабильность — явление, на частоту проявления которого влияют несколько факторов. Среди них: 1) внедрение *hobo* в соответствующий ген — необходимое, но не достаточное условие; 2) наличие в геноме полноразмерной копии *hobo* или ситуации дисгенного скрещивания; 3) удачная ориентация *hobo* на хромосоме и степень их удаленности друг от друга; 4) число сайтов гибридизации *hobo* на хромосоме и в соответствующем локусе. По крайней мере в двух изученных случаях — *yellow<sup>2-717</sup>* и *Notch<sup>Uc-1</sup>* — *hobo*-обусловленная нестабильность оказалась связанной не столько с внедрением мобильного элемента в ген, сколько с мультипликацией *hobo* в соответствующем локусе и последующей рекомбинацией разных *hobo* между собой.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 05-04-48838), программы президиума РАН «Биоразнообразие и динамика генофондов» и Канадского института здоровья (Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Strategic Training Program «Innovative Technologies in Multidisciplinary Health Research»). Линии  $y^{2-717a}$  и  $y^{2-717alk3-2}$  *Drosophila melanogaster* были получены М. А. Волошиной (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск).

#### Список литературы

- Георгиев П. Г., Елагин В. А., Буфф Е. М., Колягин Н. П. 1992. Свойства супернестабильных мутаций в локусе *yellow Drosophila melanogaster*. Генетика. 28 (4): 98—107  
 Головин А. К., Георгиева С. Г., Георгиев П. Г. 2000. Механизм возникновения химерных мобильных элементов, вызыва-

ющих супернестабильные мутации у *Drosophila melanogaster*. Докл. РАН. 370 (3): 420—424.

Голубовский М. Д., Захаров И. К., Соколова О. А. 1987. Анализ нестабильных аллелей гена *yellow*, выделенных из природной популяции дрозофил в период вспышки мутабельности. Генетика. 23 (9): 1595—1603.

Грачева Е. М., Захаров И. К., Волошина М. А., Георгиев П. Г., Голубовский М. Д. 1998. Вспышки мутаций гена *yellow* в природной популяции *Drosophila melanogaster* связаны с инсерцией транспозона *hobo*. Генетика. 34 (4): 462—468.

Захаренко Л. П., Захаров И. К., Волошина М. А., Романова О. А., Алексеев А. А., Георгиев П. Г. 2004. Причина сохранения высокой нестабильности по гену *yellow* в линиях *Drosophila melanogaster*, выделенных в период «моды на мутацию» в популяции Умани. Генетика. 40 (3): 316—321.

Захаренко Л. П., Захаров И. К., Романова О. А., Волошина М. А., Грачева Е. М., Кочиева Е. З., Голубовский М. Д., Георгиев П. Г. 2000. «Мода на мутацию» в природной популяции *Drosophila melanogaster* Умани вызвана распространением индуцированной *hobo*-элементом нестабильной инверсии регуляторной части гена *yellow*. Генетика. 36 (6): 740—748.

Захаров И. К., Иванников А. В., Скибицкий Е. Э., Чурашов К. В., Юрченко Н. Н., Волошина М. А., Голубовский М. Д. 1995. Генетические свойства аллелей генов X-хромосомы, выделенных из природных популяций *Drosophila melanogaster* в период вспышки мутаций. Докл. РАН. 341 (1): 126—129.

Коваленко Л. В., Захаренко Л. П., Волошина М. А., Карамышева Т. В., Рубцов Н. Б., Захаров И. К. 2006. Поведение транспозонов *hobo* и *P* в нестабильной линии *yellow-2-717 Drosophila melanogaster* и ее производных после скрещиваний с лабораторной линией. Генетика. 42 (6): 748—756.

Крачинска Б., Георгиев П. Г., Лобанов А. Н., Самарина О. П. 1992. Молекулярный анализ супернестабильных систем в локусе *yellow Drosophila melanogaster*. Генетика. 28 (3): 13—23.

Окладнова О. В., Куфиттис Ш. А. 1995. Новый тип локус-специфической нестабильности у *Drosophila melanogaster*, не связанный с P-M гибридным дисгенезом. Генетика. 31 (1): 54—59.

Паршиков А. Ф., Тихомирова Т. П., Георгиев П. Г. 1999. Молекулярная природа фенотипического разнообразия супернестабильных мутаций у *Drosophila melanogaster*. Докл. РАН. 366 (3): 428—432.

Чмуз Е. В., Шестакова Л. А., Волкова В. С., Захаров И. К. 2006. Разнообразие механизмов действия и функций фермента-

тивных систем репарации повреждений ДНК у *Drosophila melanogaster*. Генетика. 42 (4): 462—476.

Blackman R. K., Grimaila R., Koehler M. M., Gelbart W. M. 1987. Mobilization of *hobo* elements residing within the decapentaplegic gene complex: suggestion of a new hybrid dysgenesis system in *Drosophila melanogaster*. Cell. 49: 497—505.

Eggleston W. B., Rim N. R., Lim J. K. 1996. Molecular characterization of *hobo*-mediated inversions in *Drosophila melanogaster*. Genetics. 144: 647—656.

Fry J. D., Nuzhdin S. V. 2003. Dominance of mutations affecting viability in *Drosophila melanogaster*. Genetics. 163: 1357—1364.

Georgiev P., Yelagin V. 1992. Super-unstable mutations associated with P-M hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*. Genetica. 87: 17—29.

Golubovsky M. D., Ivanov Y. N., Green M. M. 1977. Genetic instability in *Drosophila melanogaster*: putative multiple insertion mutants at the *singed* bristle locus. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 74: 2973—2975.

Ho Y. T., Weber S. M., Lim J. K. 1993. Interacting *hobo* transposons in an inbred strain and interaction regulation in hybrids of *Drosophila melanogaster*. Genetics. 134: 895—908.

Kusin A. B., Lyubomirskaya N. V., Khudaibergenova B. M., Ilyin Y. V., Kim A. I. 1994. Precise excision of the retrotransposon *gypsy* from the *forked* and *cut* loci in a genetically unstable *D. melanogaster* strain. Nucl. Acids Res. 22: 4641—4645.

Lim J. K. 1988. Intrachromosomal rearrangements mediated by *hobo* transposons in *Drosophila melanogaster*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 85: 9153—9157.

O'Hare K., Tam J. L., Lim J. K., Yurchenko N. N., Zakharov I. K. 1998. Rearrangements at a *hobo* element inserted into the first intron of the *singed* gene in the unstable *sn<sup>49</sup>* system of *Drosophila melanogaster*. Mol. Gen. Genet. 257: 452—460.

Roiha H., Rubin G. M., O'Hare K. 1988. P element insertions and rearrangements at the *singed* locus of *Drosophila melanogaster*. Genetics. 119: 75—83.

Sheen F., Lim J. K., Simmons M. J. 1993. Genetic instability in *Drosophila melanogaster* mediated by *hobo* transposable elements. Genetics. 133: 315—334.

Yannopoulos G., Stamatis N., Monastrioti M., Hatzopoulos P., Lous C. 1987. *hobo* is responsible for the induction of hybrid dysgenesis by strains of *Drosophila melanogaster* bearing the male recombination factor 23.5MRF. Cell. 49: 487—495.

Поступила 13 XII 2006

PERSISTENT LOCUS-SPECIFIC INSTABILITY OF *YELLOW<sup>2-717</sup>* AND *NOTCH<sup>Uc-1</sup>*  
IN *DROSOPHILA MELANOGASTER* COINCIDES WITH *HOBO* MULTIPLICATION

L. P. Zakharenko,<sup>1,2,\*</sup> L. V. Kovalenko,<sup>1</sup> S. Mai,<sup>3</sup> I. K. Zakharov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk,

<sup>2</sup> Division of Cytology and Genetics, Novosibirsk State University, and <sup>3</sup> Institute of Cell Biology, Winnipeg, Canada;

\* e-mail: zakharlp@bionet.nsc.ru

According to FISH data the presence of multiple *hobo* element copies in the unstable *yellow* and *Notch* loci in *y<sup>2-717</sup>* and *Uc-1 Drosophila melanogaster* stocks, respectively, was found. Locus-specific instability in these strains is caused by *hobo* multiplication in the respective loci and its subsequent recombination with neighboring *hobo* copies rather than its insertion-excision.

Key words: *Drosophila melanogaster*, *hobo*-element, genomic instability, FISH, *yellow*, *Notch*.