

И.С. ГУБЕНКО¹, Р.П. СУББОТА¹,
И.А. КОЗЕРЕЦКАЯ², С.Н. ГОРБ³

¹ Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины,
Киев 252143, ул. Заболотного, 150

² Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,
Киев 252127, ул. Владимирская, 64

³ Институт зоологии им. И.И. Шмальгаузена НАН Украины,
Киев 252030, ул. Б. Хмельницкого, 15

НОВЫЙ MINIATURE-ПОДОБНЫЙ МУТАНТ *m⁴²* У *DROSOPHILA VIRILIS*. НЕОБЫЧНАЯ МИКРОСТРУКТУРА ЖИЛОК КРЫЛА



Обсуждаются характерные дефекты кутикулярной микроструктуры жилок крыла у *miniature*-подобного аллеля *m⁴²* *Drosophila virilis* и возможная роль локуса *m⁴²* в регорганизации цитоскелета при морфогенезе крыла.

© И.С. ГУБЕНКО, Р.П. СУББОТА, И.А. КОЗЕРЕЦКАЯ,
С.Н. ГОРБ, 2004

Введение. Фенотипические и функциональные особенности проявления признаков у крыловых мутантов дрозофилы считаются удобными и надежными маркерами [1], которые широко привлекаются для анализа эволюционно консервативных механизмов генетических взаимодействий, процессов роста и развития, пролиферации и дифференцировки клеток.

Среди мутантов, изолированных нами при использовании методов радиационного и инсерционного мутагенеза, выделены несколько аллелей разных локусов, тесно связанных с нарушением процессов формирования жилок крыла. Из них 14 аллелей локуса *Delta* [2], а также *Notch*-подобный мутант локуса *Odd²²* [3] обнаруживают четкие генетические взаимодействия с известными компонентами *Notch* сигнального пути [4–6]. Недавно из потомства дисгенных скрещиваний линий *Drosophila virilis* был изолирован *miniature*-подобный мутант *m⁴²*, фенотип которого характеризуется значительным уменьшением размеров и некоторыми изменениями формы и структуры крыла по сравнению с нормальными аллелями этого локуса.

В настоящей работе обсуждается самая поразительная особенность мутанта *m⁴²* — присутствие необычных кутикулярных элементов в жилах крыла. Мы пытались проследить характер появления и распределения этих неоморфных структур крыла у особей линии *m⁴²* и у межличинковых гибридов при генетических взаимодействиях, связанных с участием этого аллеля.

Материалы и методы. В работе использовали линию *m⁴²* *Drosophila virilis*, родоначальником которой явился самец с короткими крыльями, выделенный среди потомков одного из дисгенных скрещиваний самок линии 9 (дикий тип, популяция Батуми) с самцами линии 160 (маркирована рецессивными мутациями *broken* (*b*:2-188.0); *gapL2* (*gp*:3-118.5); *cardinal* (*cd*:4-32.5); *peach* (*pe*:5-203.0) и *glossy* (*gl*: 6-1.0) по всем аутосомам).

Все линии поддерживались на стандартной среде при 25 °C. Для получения двойных гибридов между *m⁴²* и *Delta* (*Df*:2-45,0) мутантами в скрещиваниях использовали несколько линий из нашей коллекции (*Df^{78e}*; *D⁵*; *D¹⁴*, *Df^{78b}*) [2], а также линию *Odd²²* [3] *D. virilis*.

Цитологический анализ структуры крыла мух проводили в световом и фазово-контраст-

ном микроскопе, используя постоянные препараты крыльев, заключенных в канадский бальзам.

Для анализа структуры крыльев в трансмиссионном электронном микроскопе использовали методы, описанные ранее [7, 27].

Результаты исследований. У *D. virilis* аллель *m⁴²* является рецессивной не летальной в гомозиготе сцепленной с полом крыловой мутацией, картированной в проксимальной области Х-хромосомы [7]. Мутант *m⁴²* присущи все основные признаки (редукция длины и ширины крыловой пластиинки; уменьшение размеров эпидермальных клеток крыла; сохранение границ этих клеток у взрослых мух; нарушение нормальной проксимально-дистальной ориентации волосков крыла), характерные для известных аллелей *miniature* [8–10] сложного комплекса генов *miniature-dusky* (*m-dy*) у *D. melanogaster* [11–13]. Как показал недавний молекулярный анализ организации локуса [14, 15], *m-dy* *D. melanogaster* кодирует предполагаемые трансмембранные белки, сходные с уже описанными ранее белками кутикулы у нематоды *C. elegans*, известными под названием кутикулины [16].

Ключом к пониманию функций локуса *m-dy* может явиться дальнейший анализ фенотипов мутантов и способов их участия в различных генетических взаимодействиях. У *D. virilis* к числу уже перечисленных характеристик мух линии *m⁴²* следует добавить также появление фенотипа особей со слегка растопыренными и приподнятыми вверх крыльями, который наследуется с неполной пенетрантностью. Кроме того, существенные изменения наблюдаются в процессе морфогенеза жилок крыла.

Микроструктура жилок крыла у мутанта *m⁴²* заметно нарушена. В жилках обнаружены необычные образования, имеющие округлую (реже — овальную или неправильную) форму и ширину 2–8 мкм (рис. 1, 2, *e*; рис. 2, *e*, *g*). Такие внутренние утолщения полностью отсутствуют в жилках особей дикого типа (рис. 1 и 2). Поскольку ничего не было известно о причинах возникновения и природе этих необычных структурных элементов, мы условно назвали их неоморфными жилковыми структурами (НЖС) — [neomorphic vein structures (NVS)] и пытались проследить возможность их появле-

ния у мух с разными генотипами (таблица, рис. 1 и 2). Результаты, представленные в таблице (вариант А), свидетельствуют о том, что НЖС являются обязательными компонентами жилок укороченных крыльев гомозиготных самок и гемизиготных самцов линии *m⁴²*, в то время как у самцов и самок дикого типа и у гетерозиготных *m⁴²/+* самок НЖС никогда не обнаружаются (рис. 1 и 2). НЖС хорошо заметны и в еще полностью нерасправленах крыльях у молодых, только что вылупившихся из куколки особей, и у взрослых мух любого возраста. Характерные для крыльев мутанта *m⁴²* многочисленные НЖС распределяются неравномерно: их особенно много в продольных жилках L3 и L5 и меньше в L2 и L4; такие НЖС, как правило, отсутствуют в поперечных жилках C1 и C2. В проксимальных областях продольных жилок число НЖС часто невелико, а в дистальных — НЖС очень много, и можно иногда наблюдать незначительные (не более чем в полтора раза) равномерные или локальные нерегулярные утолщения продольных жилок. При микроскопическом анализе создается впечатление, что НЖС занимают внутреннюю территорию жилки, а снаружи видны волоски, характерные для окружающих эпидермальных клеток межжилки, которые существенно отличаются от интенсивно пигментированных и плотно расположенных жилковых структур (рис. 2). Важно подчеркнуть, что у особей, обнаруживающих НЖС, неизменно присутствуют все другие характерные дефекты мутантного фенотипа *m⁴²*, влияющие на рост и развитие крыла (таблица, вариант А).

Известно, что у особей дикого типа жилки — стабильные образования, расположенные в строго определенных областях крыла (рис. 1, *a*) — детерминируются как серия продольных узких полос клеток в ходе пролиферативной фазы развития имагинального диска крыла у личинок третьего возраста [17]. Окончательная дифференцировка клеток, взаимодействие между дорзальным и вентральным компонентами жилки, которые специфицируются независимо, формирование и обособление жилок как эпидермальных структур толстого двуслойного крыла взрослых мух протекает в период предкуколочного развития

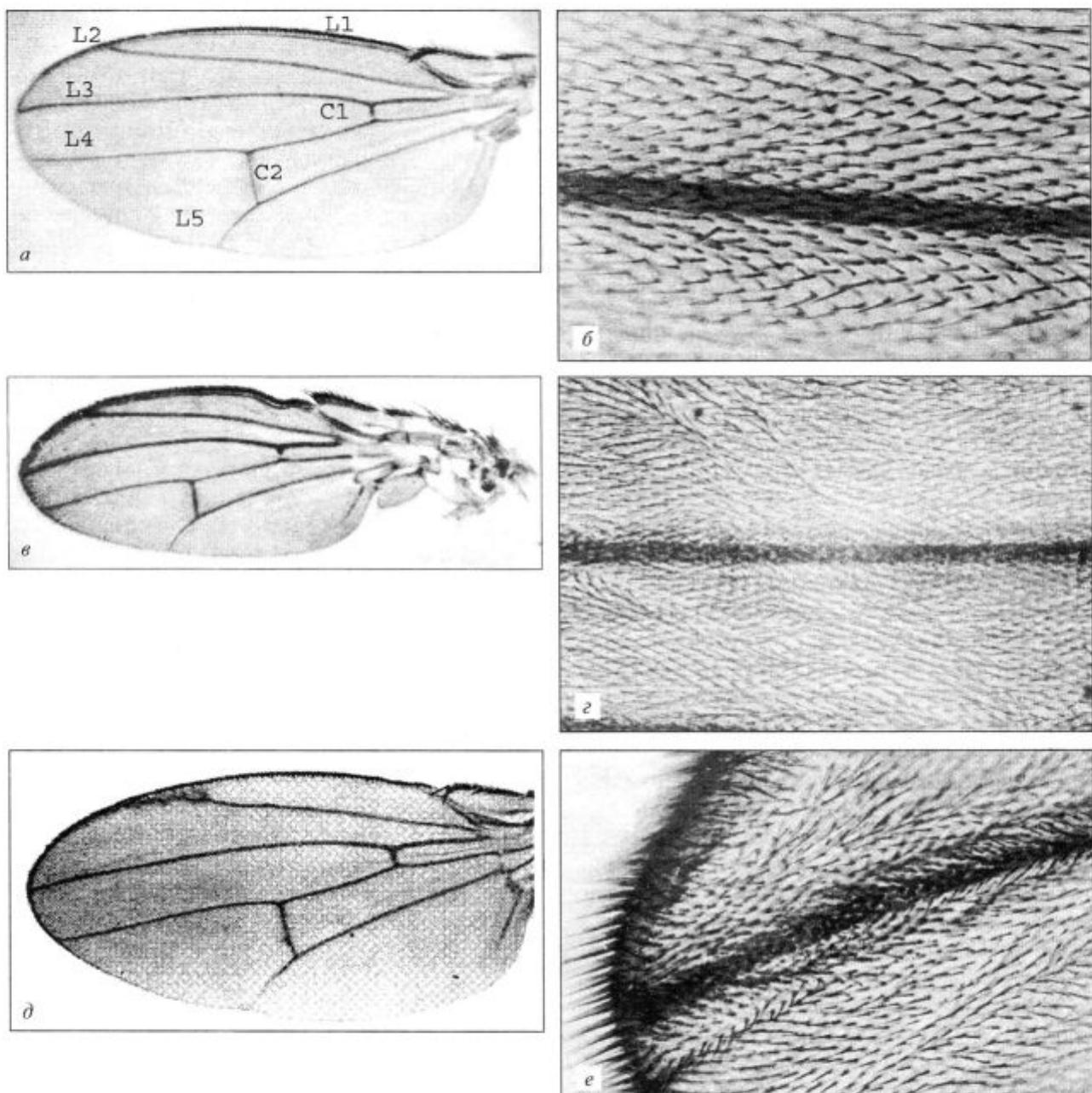


Рис. 1. Фенотипы крыла (слева) и микроструктура жилок (справа) у особей дикого типа $+/+$ (а, б); самок линии m^{42} , m/m (в, г); самок линии Df^{Ec} , $+/+$; $Dl/+$ (д) и у самок двойного мутанта, m/m ; $Dl/+$ (е). Стрелками указаны локализация неоморфных жилковых структур (НЖС)

и у куколки, когда пролиферация клеток уже прекращается. Клетки, формирующие жилку, имеют меньшие размеры, более пигментированы и более интенсивно участвуют в процессах секреции кутикулярного слоя, чем расположенные рядом клетки межжилкового пространства [17–19].

Многочисленные гены, генетические взаимодействия и несколько путей сигнальной трансдукции, которые активно влияют на развитие жилок крыла в ходе метаморфоза [18–21], регулируют численность популяций клеток, составляющих жилку, и характер экспрессии специфических генов, определяющих форми-

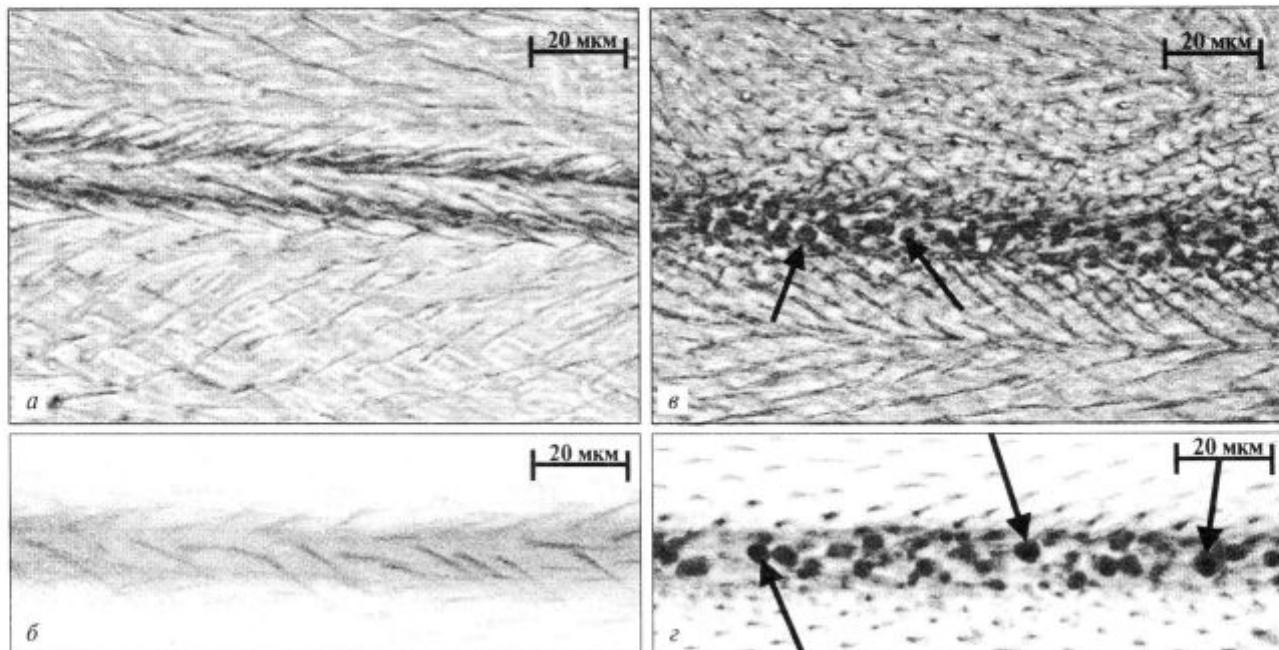


Рис. 2. Структура жилок крыла в фазово-контрастном (*a*, *б*) и световом (*в*, *г*) микроскопах у мух дикого типа (*a*, *б*) и у мутанта m^{42} (*в*, *г*). Стрелками указана локализация отдельных НЖС

рование каждой индивидуальной жилки [18, 22, 23].

Мутация гена *Delta* была выделена [24] как одна из первых, связанных с дефектами жилкообразования у дрозофилы. Сейчас получены убедительные доказательства того, что *Delta-Notch* сигнальная система осуществляет регуляцию ключевых процессов детерминации жилок крыла в имагинальных дисках и создания территорий будущих жилок у куколки [21, 22, 25]. Используя мутанты с отсутствием функции локуса *Delta* у *D. virilis*, мы хотели выяснить, насколько появление в жилках НЖС зависит от активности *Dl-N* сигнализации, т.е. существуют ли генетические взаимодействия между мутантными аллелями *Dl* и m^{42} , каждый из которых обнаруживает разные дефекты жилок.

У двойных мутантов, самок $m/m; Dl/+$ (гомозиготы *Dl/Dl* летальны) и самцов $m/Y; Dl/+$, фенотип особей несет все признаки аллелей и m^{42} , и *Dl*: НЖС неизменно присутствуют в области дельтовидных наплывов у края крыла, в утолщенных и разветвленных жилках *Dl*-особей (таблица, Б; рис. 1, *д*, *е*). Таблица (вариант Б) содержит данные, свидетельствующие об отсутствии генетических взаимодействий при использовании комбинаций аллелей m^{42} и

Df^{78e} (аналогичные результаты комбинаций m^{42} с Df^5 , Df^{45} , Df^{78b} и с *Odd²²* не приводятся).

В целом есть все основания считать, что *Dl*-наплывы и НЖС формируются независимо и что появление НЖС не имеет прямого отношения к процессу дифференцировки при выборе альтернативных судеб клетками жилки и межжилки, осуществляемому генами-компонентами *Delta-Notch* сигнального пути.

Неоморфная структура жилок — это особая форма организации кутикулы у мутанта m^{42} . Принципиальный вопрос о происхождении НЖС по-прежнему оставался нерешенным, и поэтому изучение их природы продолжалось на ультраструктурном уровне. Электронно-микроскопический (ЭМ) анализ поперечных ультратонких срезов крыла позволил обнаружить, что у особей дикого типа формируется нормальный кутикулярный слой, покрывающий эпидермис (рис. 3, *а*; *б*), а клетки мутанта m^{42} секретируют аномальную кутикулу (рис. 3, *в*–*д*).

Известно, что у особей дикого типа в период куколочного развития и сразу после вылупления из куколки происходит окончательная реорганизация цитоскелета крыла: каждая эпидермальная клетка формирует волосок на

Влияние мутантных аллелей *miniature* (m^{42}) и *Delta* (Df^{sc}) на морфогенез жилок крыла у мух с разными генотипами (присутствие (+) или отсутствие (-) мутантных признаков)

Линия и генотип особей	Общий фенотип крыла	Редукция размеров крыла	Уменьшение размеров клеток межжилки	Сохранение границ клеток	Нарушение ориентации волосков	Появление НЖС	<i>Delta</i> наплывы и утолщение жилок
Вариант А							
Линия 9 (дикий тип)							
самки $+/+$	Нормальные крылья	-	-	-	-	-	-
самцы $+/\text{Y}$	То же	-	-	-	-	-	-
Линия m^{42}							
самки m/m	Короткие крылья	+	+	+	+	+	-
самцы m/Y	То же	+	+	+	+	+	-
Гетерозиготы							
самки $m/+$	Нормальные крылья	-	-	-	-	-	-
Вариант Б							
Линия Df^{sc}							
самки $Df//+; +/+$	Крылья нормальной длины с наплывами	-	-	-	-	-	+
самцы $Df//+; +/\text{Y}$	То же	-	-	-	-	-	+
Комбинации m^{42} с Df							
самки $Df//+; m/+$	Нормальные крылья с наплывами	-	-	-	-	-	+
самцы $Df//+; m/\text{Y}$	Короткие крылья с наплывами	+	+	+	+	+	+
самки $Df//+; m/m$	То же	+	+	+	+	+	+

Примечание. Все признаки мутанта m^{42} рецессивные и обнаруживают полную пенетрантность.

апикальной поверхности, клетки распластываются, подвергаются апоптозу, их границы исчезают [26, 27]. Дорзальная и вентральная части крыла тесно сближены, срастаются своими базальными поверхностями в области межжилок и включают трубчатые компоненты жилок (рис. 3, *a, б*).

Крылья мутанта m^{42} обнаруживают заметные дефекты формирования кутикулы. Уже при малых увеличениях светового микроскопа можно наблюдать, что у мух сохраняется гексагональная форма и границы клеток межжилки (рис. 1 и 2). Такой «ячеистый» тип кутикулы (хорошо видны клетки и границы между ними) является характернейшим признаком имагинального фенотипа крыла у мутантов локуса *miniature* — *dusky Drosophila melanogaster* [11–13].

ЭМ анализ показал, что у особей m^{42} кутикулярный материал присутствует внутри крыла, препятствуя, как можно предположить, совмещению и слиянию его дорзальной и вентральной областей (рис. 3, *в–д*). Между дорзальным

и вентральным слоями кутикулы присутствуют также разные структурные элементы, появление которых связано, по-видимому, с задержкой апоптоза и сохранением дегенерирующих остатков цитоскелета, реорганизация которого у m^{42} явно не закончилась (рис. 3, *в*).

Ультраструктура жилок крыла мутанта наиболее существенно отличается от нормальной. Сильно утолщенный кутикулярный слой образует здесь мощные «впячивания» внутри жилок (рис. 3, *д*). Совершенно очевидно, что именно благодаря этим характерным преобразованиям формирующейся кутикулы создается картина присутствия в жилке неоморфных структурных элементов (НЖС). Именно такие расширения и «впячивания» кутикулярной оболочки (и только они!) хорошо видны на препаратах кутикулы крыла в световом и фазово-контрастном микроскопах (рис. 2), что позволяет идентифицировать НЖС разных форм и размеров, проследить характер их распределения в индивидуальных жилках и преимущественную локализацию в продольных жилках L3 и L5.

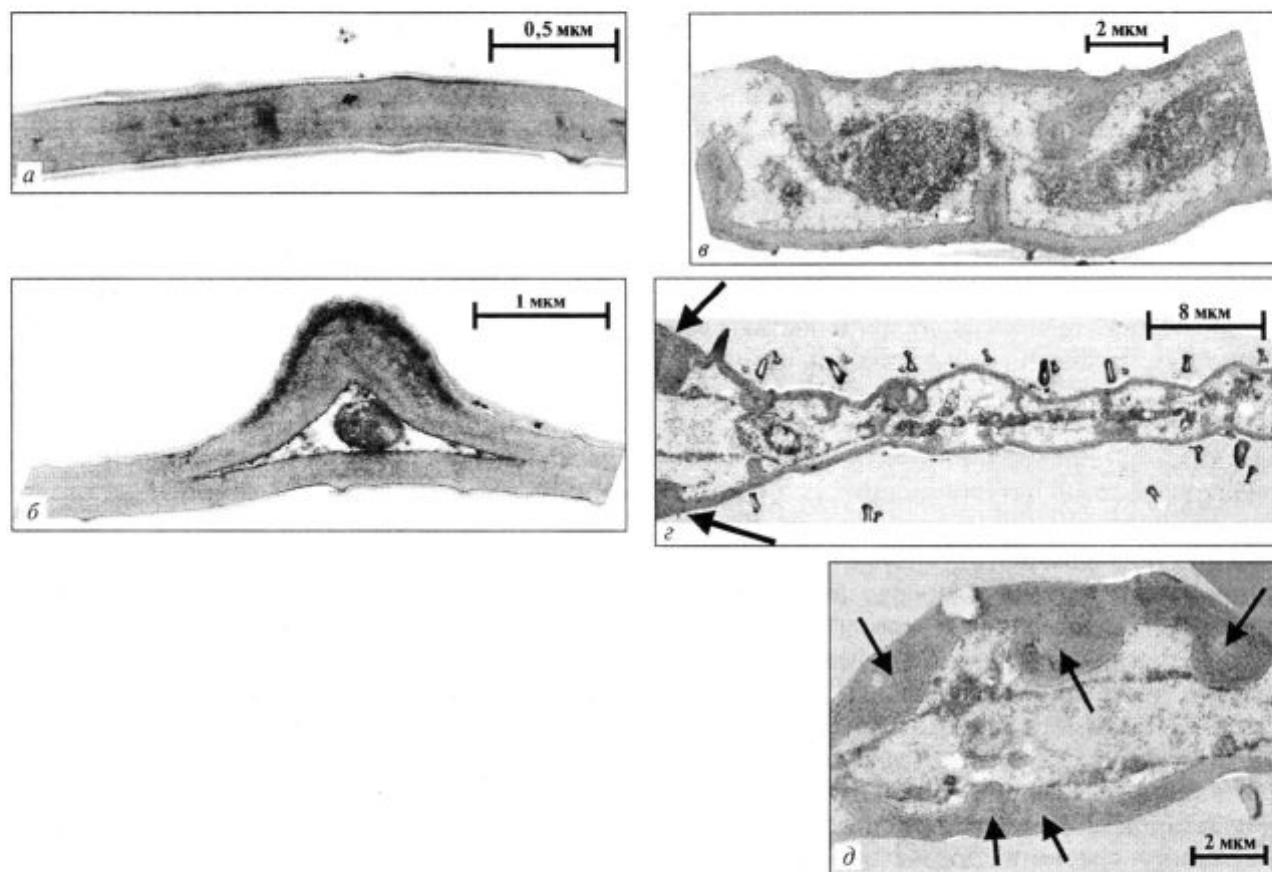


Рис. 3. Формирование кутикулы у мух дикого типа (а, б) и у мутанта m^{42} (в–д). Электронная микроскопия поперечных срезов крыла. Массивные «впячивания» кутикулярной оболочки, соответствующие местам локализации НЖС на рис. 2, г, указаны стрелками (г, д)

Результаты ЭМ анализа однозначно свидетельствуют о том, что НЖС являются не дискретными структурами, а особой формой беспорядочных утолщений и дорзального, и вентрально-го слоев непрерывной кутикулиновой оболочки в укороченных продольных жилках мутанта m^{42} .

Обсуждение полученных данных. Результаты настоящей работы позволяют предположить, что продукты локуса, аллелем которого является m^{42} , необходимы для правильной дифференцировки эпителия при реорганизации цитоскелета и участвуют в регуляторных процессах, способных влиять на рост крыла. К сожалению, мы пока ничего не знаем о молекулярной организации этого локуса у *D. virilis* и функциях белков, которые он кодирует. Тем не менее интересно обсудить по крайней мере две малоизвестные особенности имагинального фенотипа аллеля m^{42} , а именно — отсутствие способ-

ности срастания дорзального и вентрального компонентов крыла при формировании кутикулярной оболочки и появление особой кутикулярной структуры жилок крыла, характерной для этого мутанта. Формирование кутикулы как защитной оболочки над эпидермальными клетками — это сложный процесс морфологической реорганизации апикальной мембраны в ходе дифференцировки эпителия. Известны уже несколько десятков генетических локусов, участвующих в процессах образования, и спецификации кутикулярного слоя. К их числу относится и комплекс генов локуса *miniature-dusky* *D. melanogaster* [12, 13], кодирующй, как уже установлено [14, 27], родственные трансмембранные белки, содержащие ZP (zona pellucida) домен, общий для нескольких эволюционно консервативных семейств белковых компонентов внеклеточного матрикса у поз-

воночных и беспозвоночных. Считается, что белки с ZP повторами специфически участвуют во взаимодействиях между апикальной мембраной, цитоскелетом и формирующейся кутикулой [27]. Существенные дефекты кутикулы хорошо заметны при ЭМ анализе мутантов локуса *m-dy* *D. melanogaster* [27]. Так, Roch et al. [27] наблюдали, что у мух с делецией в X-хромосоме, Df(1)MR, которая удаляет кодирующую область гена *miniature* и полностью весь ген *dusky*, процесс формирования кутикулы крыла остается незавершенным. Верхний и нижний компоненты кутикулы разобщены: между ними присутствует кутикулярный материал с выростами, зубцами, выемками, а также элементы кутикулы в виде «осколков» и дегенерирующих фрагментов клеток; у мух дикого типа, как и следует ожидать, дорзальная и вентральная поверхности крыла срастаются, не обнаруживая каких-либо дефектов. Удивительно, что влияние дефишеси, удаляющей гены *m* и *dy*, заметно только в крыле, а кутикула, покрывающая эпителий других частей тела (гальтер, нотума, ног), выглядит совершенно нормальной [27]. Отсутствие способности совмещения и срастания дорзальной и вентральной поверхностей крыла при формировании кутикулярного слоя, по-видимому, не является специфической особенностью мутантов локуса *miniature* — *dusky*. Давно известны и другие многочисленные аллели разных хромосомных локусов, крылья которых обнаруживают дефекты кутикулы в виде пузьрей, волдырей, вздутий, заполненных гемолимфой [1]. Например, уже в коротком списке первых мутантов *D. melanogaster*, опубликованном Морганом [28], так охарактеризована одна из мутаций в хромосоме 2: «balloon (ba), вздутые крылья (105.5) Ноябрь 1910 (Морган). ... Крылья шаро- или пузыревидно вздуты и наполнены жидкостью. С возрастом у мух пузыри обычно лопаются. Крылья расположены под большим углом к телу. Крылья обычно меньше и короче нормы, неравномерно буроватой окраски и имеют сильно хитинизированный вид. Мутанты очень подвижны, делают короткие и быстрые прыжки, но не могут летать». Все перечисленные признаки в той или иной степени присущи и *miniature*-подобным мутантам, и многим аллелям разных локусов. У таких мух есть одна

общая черта — полное или частичное отсутствие слияния независимо формирующихся дорзального и вентрального компонентов кутикулы, разделенных слоем гемолимфы в области жилки и (или) межжилки. Тем не менее на фоне общего сходства дефектов крыла и особенностей поведения у таких мутантов специфическим может оказаться характер уникальных модификаций структуры и микроструктуры кутикулярного слоя, способных нарушать или корректировать отдельные функции крыла. Например, в отличие от аллелей *m* и *dy* у описанного нами *miniature*-подобного аллеля *m⁴²* наряду с признаками незаконченной реорганизации цитоскелета заметны характерные грубые и беспорядочные «впячивания» кутикулярной оболочки внутрь крыла. В области жилок размеры этих многочисленных утолщений — «впячиваний» настолько велики, что НЖС можно наблюдать не только в электронном, но даже в световом и фазово-контрастном микроскопах.

Изменения кутикулярного слоя, сопровождающиеся появлением в жилках мутанта *m⁴²* этих неоморфных структур, совершенно не зависят от активности генов *Delta-Notch* сигнального пути, ответственных за спецификацию и детерминацию клеток жилки у личинок. Формирование и модификации кутикулы происходят позже, у куколки и имаго. Учитывая ключевую роль жилок в создании «остова» и структуры крыла, можно предположить, что уменьшение размеров крыловой пластинки и появление в жилках особых «сжатий» кутикулярного слоя не является у *m⁴²* простой корреляцией признаков. Возможно, эти процессы способны определять характер причинно-следственных связей, влияющих на развитие, рост и морфогенез крыла. Не исключено, что аллель *m⁴²* является одним из компонентов механизма, при помощи которого эпидермальные клетки контролируют свойства и особенности секрецируемой ими кутикулы.

Авторы выражают благодарность С.Р. Рушковскому и О.В. Жук за техническую помощь при подготовке материала в печать.

SUMMARY. Distinctive defects of cuticular wing vein microstructure in *Drosophila virilis* *miniature*-like *m⁴²* allele and the possible role of *m⁴²* locus in cytoskeleton reorganization during of wing morphogenesis are discussed.

РЕЗЮМЕ. Обговорюються характерні дефекти кутильнної мікроструктури жилок крила у *miniature*-подібного алеля m^2 *Drosophila virilis* та можлива роль локуса m^2 в реорганізації цитоскелету при морфогенезі крила.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lindsley D.L., Zimm G.G. The genome of *Drosophila melanogaster*. — New York : Acad. press, 1992.
2. Губенко И.С., Суббота Р.П., Козерецкая И.А., Вагин Ю.В. Локус *Delta* у *Drosophila virilis*: аллели, фенотипы крыла, генетические взаимодействия // Цитология и генетика. — 1998. — 32, № 5. — С. 22–34.
3. Губенко И.С., Зеленцова Е.С., Козерецкая И.А., Вагин Ю.В. Генетическая характеристика крыловой мутации *Odd²²* и ее взаимодействий с аллелями локуса *Delta* у *Drosophila virilis* // Генетика. — 2000. — 36. — С. 1049–1054.
4. Muskavitch M.A.T. *Delta-Notch* signaling and *Drosophila* cell fate choice // Dev. Biol. — 1994. — 166. — P. 415–430.
5. Artavanis-Tsakonas S.M., Matsumoto K., Fortini M. Notch signaling // Science. — 1995. — 268. — P. 225–232.
6. Artavanis-Tsakonas S.M. et al. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development // Science. — 1999. — 284. — P. 770–776.
7. Козерецкая И.А., Несененко Е.В., Мариненко Т.В., Губенко И.С. Генетический поиск новых компонентов *Notch* сигнального пути, связанных с развитием структур крыла у *Drosophila virilis* // Актуальные проблемы генетики : Материалы 2-й конф. МОГиС. — М., 2003. — 2. — С. 244.
8. Slatis H.M., Willermet D.A. The miniature complex in *Drosophila melanogaster* // Genetics. — 1954. — 39. — P. 45–58.
9. Dorn G.L., Burdick A.B. On the recombinational structure and complementation relationships in the *m-dy* complex of *Drosophila melanogaster* // Genetics. — 1962. — 47. — P. 503–518.
10. Green M.M. Genetic instability in *Drosophila melanogaster*: mutable *miniature*, m^M // Mutat. Res. — 1975. — 29. — P. 79–84.
11. Newby L.M., White L., DiBartolomeis S.M., Walker B.J., Dowse H.B., Ringo J.M., Khuda N., Jackson F.R. Mutational analysis of the *Drosophila miniature-dusky* (*m-dy*) locus: effect on cell size and circadian rhythms // Genetics. — 1991. — 128. — P. 571–582.
12. Jackson F.R., Newby L.M. Products of the *Drosophila miniature*–*dusky* gene complex function in circadian rhythmicity and wing development // Comp. Biochem., Physiol. A. Comp. Physiol. — 1993. — 104. — P. 749–756.
13. Newby L.M., Jackson F.R. Developmental and genetic mosaic analysis of *Drosophila m-dy* mutants: tissue loci for behavioral and morphogenetic defects // Dev. Genet. — 1995. — 16. — P. 85–93.
14. DiBartolomeis S.M., Akten B., Genova G. et al. Molecular analysis of the *Drosophila miniature-dusky* (*m-dy*) gene complex *m-dy* mRNAs encode transmembrane proteins with similarity to *C. elegans* cuticulin // Mol. Genet. Genom. — 2002. — 267. — P. 564–576.
15. Akten B., Suh J., Genova G., Roberts M.A., Jackson F.R. RNA interference from CAX trinucleotide repeat // Genesis. — 2002. — 34. — P. 156–159.
16. Sebastian M., Lassandro F., Bazzicalupo P. *cut-1*, a *Caenorhabditis elegans* gene coding for a dauer-specific non-collagenous component of the cuticle // Dev. Biol. — 1991. — 146. — P. 519–530.
17. Sturtevant M.A., Roark M., Bier E. The *Drosophila rhomboid* gene mediates the localized formation of wing veins and interacts genetically with components of the EGF-R signaling pathway // Genes Dev. — 1993. — 7. — P. 961–973.
18. Biehs B., Sturtevant M.A., Bier E. Boundaries in the *Drosophila* wing imaginal disc organize vein specific genetics programs // Development. — 1998. — 125. — P. 4245–4257.
19. Celis J.F. de, Garcia-Bellido A., Bray S. Activation and function of *Notch* at the dorsoventral boundary in the *Drosophila* wing imaginal disc // Development. — 1996. — 122. — P. 359–369.
20. Celis J.F. de. Expression and function of *decapentaplegic* and *thick veins* during the differentiation of the veins in the *Drosophila* wing // Development. — 1997. — 124. — P. 1007–1018.
21. Celis J.F. de, Bray S., Garcia-Bellido A. *Notch* signaling regulates *veinlet* expression and establishes boundaries between veins and interveins in the *Drosophila* wing // Development. — 1997. — 124. — P. 1919–1928.
22. Celis J.F. de, Bray S. Feed-back mechanisms affecting *Notch* activation at the dorsoventral boundary in the *Drosophila* wing // Development. — 1997. — 124. — P. 3241–3251.
23. Celis J.F. de. Positioning and differentiation of veins in the *Drosophila* wing // Intern. J. Dev. Biol. — 1998. — 42. — P. 335–343.
24. Dexter J.S. The analysis of case of continuous variation in *Drosophila* by a study of its linkage relation // Amer. Natur. — 1914. — 68. — P. 712–758.
25. Huppert S.S., Jacobsen T.L., Muskavitch M.A.T. Feedback regulation is central to *Delta-Notch* signaling required for *Drosophila* wing vein morphogenesis // Development. — 1997. — 124. — P. 3283–3291.
26. Milan M., Campuzano S., Garcia-Bellido A. Cell cycling and patterned cell proliferation in the *Drosophila* wing during metamorphosis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1996. — 93. — P. 11687–11692.
27. Roch F., Alonso C.R., Akam M. *Drosophila miniature* and *dusky* encode ZP proteins required for cytoskeletal reorganisation during wing morphogenesis // J. Cell Sci. — 2003. — 116. — P. 1199–1207.
28. Морган Т.Г. Структурные основы наследственности / Под ред. В.Н. Лебедева. — М., 1921.

Поступила 04.01.04