

# Генетические взаимодействия аллелей локуса *Delta* с мутациями, нарушающими развитие крыла у *Drosophila virilis*. 1. *Delta* и мутации, связанные с отсутствием жилок крыла

И. А. Козерецкая, О. В. Жук

Киевский университет имени Тараса Шевченко  
Ул. Владимирская, 64, Киев, 252017, Украина

У *D. virilis* обнаружены фенотипические взаимодействия мутантного аллеля локуса *Delta* с мутациями, вызывающими редукцию жилок крыла: *Beadex*, *gap*, *crossveinless* и *broken*. Результатом этих взаимодействий являются, с одной стороны, усиление мутантного фенотипа *Delta*, с другой — восстановление жилок у мутантов *gap*, *crossveinless* и *broken*.

**Введение.** Выяснение механизмов дифференцировки и спецификации клеток по-прежнему остается одной из главных проблем, связанных с онтогенезом. В последние годы активно изучается роль *Notch* сигнальной системы в формировании пластинки крыла у *Drosophila* [1—8]. В процессах формирования края крыла и пролиферации клеток брюшного и спинного отделов крыла важную роль играет так называемая *Notch*-группа генов, включающая, кроме *Notch* (*N*), также *Delta* (*Dl*), *Enhancer of split* (*E(spl)*), *deltex* (*dx*), *Hairless* (*H*), *Suppressor of Hairless* (*Su(H)*) и другие локусы [5].

Белок-лиганд, кодируемый геном *Delta*, — один из ключевых компонентов этой системы, осуществляющей процессы латерального ингибирования и индуктивной сигнализации при дифференциации клеток и тканей [5]. NOTCH-белок является единственным известным пока рецептором, способным связываться с DELTA [9]. В имагинальных дисках крыла оба этих белка в норме участвуют в регуляции формирования двух популяций клеток: клеток межжилкового пространства, выбирающих первичную эпидермальную судьбу, и клеток жилки, судьба которых считается вторичной [10]. В основе модификаций мутантных фенотипов *Dl* ле-

жат сложные механизмы дифференцировки клеток. Известно, что отсутствие или нарушение функции *Dl* или *N* у гетерозиготных особей *D. melanogaster* вызывает заметное увеличение числа клеток, формирующих жилку (утолщения жилки, дельта-образные наплывы на жилках у края крыла). Напротив, усиление активности генов этой сигнальной системы, связанное со сверхфункцией NOTCH у мутантов *Abruplex* (*Ax*), приводит к уменьшению числа клеток жилки (отсутствие части жилок) и увеличению числа эпидермальных клеток между жилками, причем при введении в геном одного нуля-аллеля *Dl* жилки у *Ax*-мутантов частично или полностью восстанавливаются [10, 11]. Способность мутантных аллелей разных генов, обнаруживающих нарушения дифференцировки клеток этих двух типов, взаимодействовать с мутациями локуса *Dl* может (даже на фенотипическом уровне) свидетельствовать об участии этих генов в общих с *Dl* метаболических сигнальных системах. Анализ таких взаимодействий широко используется для поиска новых компонентов *Dl-N*-сигнального пути и выяснения роли DELTA-лиганда в механизмах межклеточного общения. В настоящей работе изучены генетические взаимодействия *Dl* с другими крыловыми мутациями, которые характеризуются отсутствием материала жилок (*gp*, *b*, *cv*), или обнаруживают вырезки края крыла (*Bx*).

**Материалы и методы.** В работе использована коллекция крыловых мутантов *D. virilis*, полученная из Института биологии развития РАН (Москва) и Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины. Подробная характеристика этих линий приведена в табл. 1. Для изучения взаимодействий *Dl* с другими крыловыми мутациями получали мух, одновременно несущих мутацию *Dl* и одну или больше мутаций генов, влияющих на фенотип крыла. Были синтезированы линии, *Dl*-особи которых имели генотип: *Bx/Bx; Dl/+* (на основе линий *Bx* и *Dl<sup>167</sup>*); *Dl/+; gp/gp* (на основе линий 110 и *Dl<sup>167</sup>*); *Bx/Bx; Dl/+; gp/gp* (на основе линий *Bx*, 110 и *Dl<sup>167</sup>*); *Dl/+; cv/cv* (на основе линий 127 и *Dl<sup>167</sup>*) и *Dl/+ b/b; gp/gp* (на основе линий 165 и *Dl<sup>167</sup>*). Линии поддерживали посредством массовых скрещиваний при температуре 25 °С. Особенности *Dl*-фенотипа крыла анализировали не менее чем у 100 особей в каждой линии, учитывая характерные для фенотипа *Dl*-особей наплывы у края крыла на продольных (L2—L5) и поперечных (C1—C2) жилках, а также модификации *gp*, *b* и *cv* мутантных фенотипов в присутствии мутантного аллеля *Dl*. В качестве контроля учитывали особен-

ности фенотипа жилок у особей *Dl*, присутствующих среди потомков соответствующего скрещивания. Поскольку мы не наблюдали никаких модификаций проявления признаков у таких особей во вновь синтезированных линиях по сравнению с исходными, результаты этих контрольных вариантов не приводятся и не обсуждаются. Сравнение частоты проявления признака в разных линиях проводили с помощью метода  $\chi^2$  [14].

**Результаты и обсуждение.** *Delta* в комбинации с *Beadex*. Чтобы выяснить, существуют ли взаимодействия между *Bx* (рис. 1, д) и *Dl* (рис. 2, а) мы синтезировали линию, в которой присутствовали особи, гомозиготные по *Bx* и гетерозиготные по *Dl* (*Bx/Bx; Dl/+*) (рис. 2, д). Частота встречаемости наплывов на жилках L2 и L5 у них значительно ниже, чем в линии *Dl<sup>167</sup>* (табл. 2). Наличие или отсутствие наплывов зависит от расположения вырезок края крыла (рис. 3): если вырезки удаляют место соединения L2 или L5 с краем крыла, то дельтовидный наплыв не образуется, если не удаляют, то наплыв присутствует. В то же время частота встречаемости наплывов на L3, C1 и C2 повышена по сравнению с линией *Dl<sup>167</sup>*. Размеры и

Таблица 1  
Список линий, использованных в скрещиваниях

Линия	Мутации			Фенотип
	Символ	Название	Локализация	
<i>Dl<sup>167</sup></i>	<i>Dl</i>	<i>Delta</i>	1—45	Дельтовидные наплывы на L2 и иногда на других продольных и поперечных жилках (рис. 2, а)
w y <i>Bx</i>	<i>Bx</i>	<i>Beadex*</i>	1—94,5	Вырезки по краю крыла (рис. 1, д)
	<i>y</i>	<i>yellow</i>	1—2,9	Тело желтого цвета, щетинки и волоски — серого
	<i>w</i>	<i>white</i>	1—105	Глаза белого цвета
tb <i>gp st</i> (110)	<i>tb</i>	<i>tiny bristles</i>	3—104	Укороченные щетинки
	<i>gp L2</i>	<i>gap L2*</i>	3—118,5	Отсутствие центральной части жилки L2 (рис. 1, в)
	<i>gp?</i>	<i>gap*</i>	3—118,5	Частичное отсутствие жилок C2, L5 (рис. 1, в)
	<i>st</i>	<i>scarlet</i>	5—67,5	Глаза ярко-красного цвета
<i>cv v mi w</i> (127)	<i>cv</i>	<i>crossveinless*</i>	1—25	Отсутствие жилки C2 (рис. 1, г)
	<i>v</i>	<i>vermilion</i>	1—25,5	Глаза ярко-красного цвета
	<i>w</i>	<i>white</i>	1—105	Глаза белого цвета
	<i>mi</i>	<i>miniature</i>	1—78	Уменьшенный размер крыла
<i>b gp L2</i> (165)	<i>b</i>	<i>broken*</i>	2—188	Отсутствие поперечных жилок (C2 — полное, C1 — частичное) (рис. 1, б)
	<i>gp L2</i>	<i>gap L2*</i>	1—118,5	Отсутствие центральной части жилки L2 (рис. 1, б)

\*Фенотипы мутантов, обнаруживающих дефекты жилок и используемых в опытах

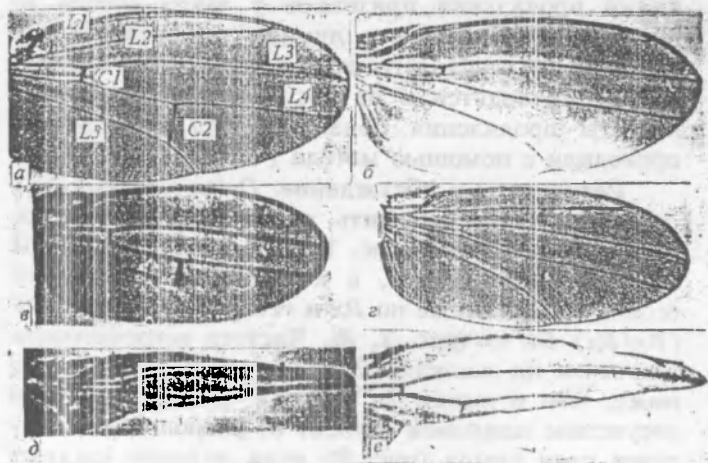


Рис. 1. Фенотипы крыла у особей исходных линий (табл. 1): крыло мух дикого типа с указанием расположения продольных L1—L5 и поперечных C1, C2 жилок (а, линия 9) и обнаруживающих мутации крыла: *cv* (б, линия 127), *b; gp* (в, линия 165), *Bx* (д, линия 110), *Bx; gp* (е)

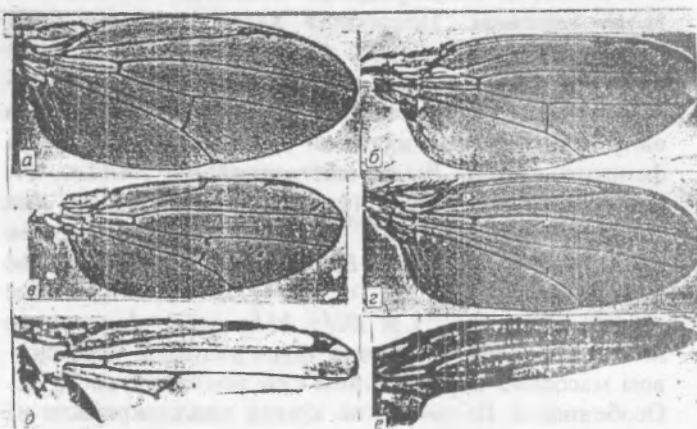


Рис. 2. Фенотипы крыла у особей с генотипом: *Dl/+* (а), *Dl/+; gp/gp* (б), *Dl/+; b/b; gp/gp* (в), *cv/cv; Dl/+* (г), *Bx/Bx; Dl/+* (д) и *Bx/Bx; Dl/+; gp/gp* (е)

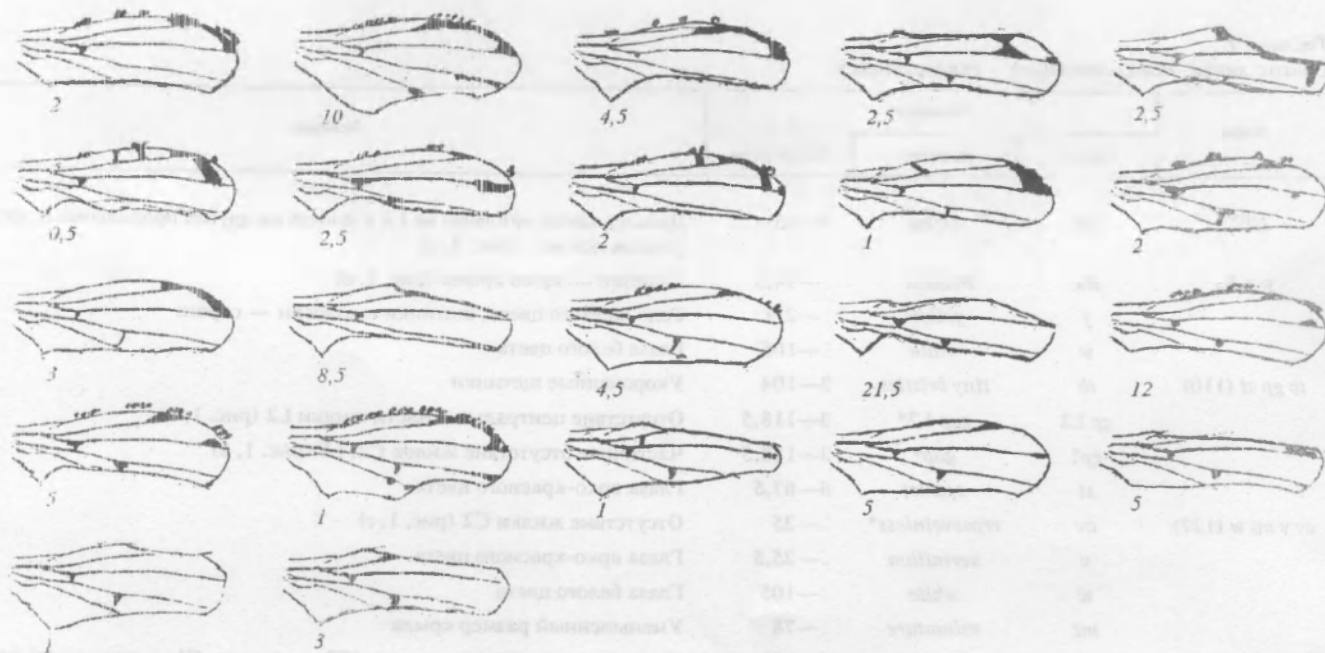


Рис. 3. Схематическое изображение фенотипов жилок крыла у особей с генотипом *Bx/Bx; Dl/+* и частота встречаемости крыльев с разными фенотипами (%)

Таблица 2

Характер взаимодействий мутаций, связанных с дефектами жилок крыла

Линия (генотип)	Число особей, имеющих наплывы только на																	
	L2			L3			L4			L5			C1			C2		
	с*	л**	п***	с	л	п	с	л	п	с	л	п	с	л	п	с	л	п
<i>Dl/+</i>	100	—	—	15	4	9	2	2	1	75	9	8	24	9	3	1	—	—
<i>Dl/+; gp/gp</i>	100	—	—	7	2	5	12	5	1	12	9	9	22	3	5	4	4	4
<i>Dl/+; b/b; gp/gp</i>	100	—	—	15	8	3	22	1	7	59	7	6	58	3	3	8	6	1
<i>Vx/Vx; Dl/+</i>	68	4	5	42	3	2	11	1	2	15	2	3	97	3	0	64	3	4
<i>Vx/Vx; Dl/+, gp/gp</i>	37	3	2	50	3	1	1	1	1	—	—	—	81	2	2	—	—	—
<i>cv/cv; Dl/+</i>	100	—	—	57	5	0	57	6	1	100	—	—	100	—	—	2	—	2

П р и м е ч а н и е. Общее число исследованных особей всех линий составляет 100; \* — количество особей, имеющих дельты на обоих крыльях одновременно; \*\* — только на левом крыле; \*\*\* — только на правом.

форма наплывов заметно не различаются у *Dl*-особей синтезированной и исходной (*Dl<sup>67</sup>*) линий.

*Delta* в комбинации с *gp*. В  $F_2$  от скрещивания линий 110 и *Dl<sup>67</sup>* были получены особи, гомозиготные по *gp* и гетерозиготные по *Dl* (*Dl/+; gp/gp*) (рис. 2, б). У таких мух наплывы присутствуют на L2 в 100 % случаев, так же как и в линии *Dl<sup>67</sup>* (табл. 2). Однако экспрессивность этого признака у *Dl*-особей в синтезированной линии совершенно иная: размеры и форма наплывов на L2 очень разнообразны — от небольших наплывов вдоль маргинальной жилки крыла до значительных С-образных утолщений, занимающих большую часть маргинальной ячейки. На L5 и C2 дельты встречаются значительно реже, чем в линии *Dl<sup>67</sup>* (табл. 2). В то же время по сравнению с особями исходной линии 110, имеющими укороченные L5 и C2 и прерванную L2, у мух, обнаруживающих мутации *Dl* и *gp*, жилки L5 и C2 восстанавливаются полностью у 86 % особей. Практически совсем не происходит полного восстановления L2, хотя у большинства мух заметна некоторая тенденция к восстановлению части этой жилки. Таким образом, усиление *Dl*-мутантного фенотипа на L2 и восстановление материала жилок являются очевидным следствием взаимодействия мутантных аллелей *Dl* и *gp*. Наши данные подтверждают ранее полученные результаты [15] по взаимодействию мутаций *Dl* и *gp* L2.

*Delta* в комбинации с *Beadex* и *gp* одновременно. Получив линию, среди потомков которой присутствовали особи с генотипом *Vx/Vx; Dl/+; gp/gp* (рис. 2, е), мы могли наблюдать проявление *Dl* в

условиях частичного или полного отсутствия маргинальной жилки, жилок L2, L5 и C2. Частота встречаемости «дельт» на L2 еще более снижается по сравнению с тем, что мы наблюдали у мух с генотипом *Vx/Vx; Dl/+* (табл. 2). Это означает, что необходимым условием развития наплывов на L2 является сохранение области соединения L2 и L1 у края крыла (рис. 4). При отсутствии наплывов на L2 не наблюдается восстановления этой жилки. Что касается L5, то независимо от размеров вырезов, связанных с *Vx*, наплывы на L5, как и у особей *Dl/+; gp/gp*, полностью отсутствуют. Так же, как и у особей *Dl/+; gp/gp*, жилки C2 и L5 полностью восстанавливаются.

*Delta* в комбинации с *crossveinless*. Для анализа взаимодействий между мутациями *Dl* и *cv* синтезирована линия, часть особей которой были гетерозиготны по *Dl* и гомозиготны по *cv*, т. е. имели генотип *cv/cv; Dl/+* (рис. 2, г). У таких *Dl*-особей на L2 визуальное наблюдается появление наплывов несколько большего размера, чем в линии *Dl<sup>67</sup>*; как и у *Dl*-особей линии *Dl<sup>67</sup>* на L2 обнаруживается полная пенетрантность наплывов. Однако частота встречаемости наплывов и их размеры на L3, L4, L5 и C1 у мух *cv/cv; Dl/+* по сравнению с линией *Dl<sup>67</sup>* увеличивается, и в обеих линиях признак обнаруживает неполную пенетрантность.

У особей *cv/cv; Dl/+* наблюдалось частичное восстановление C2 в 50,5 % и полное — в 10,5 % случаев. Степень проявления наплывов различна у разных *Dl*-особей новой линии. Уровень восстановления C2 также варьирует. Отмечена прямая кор-



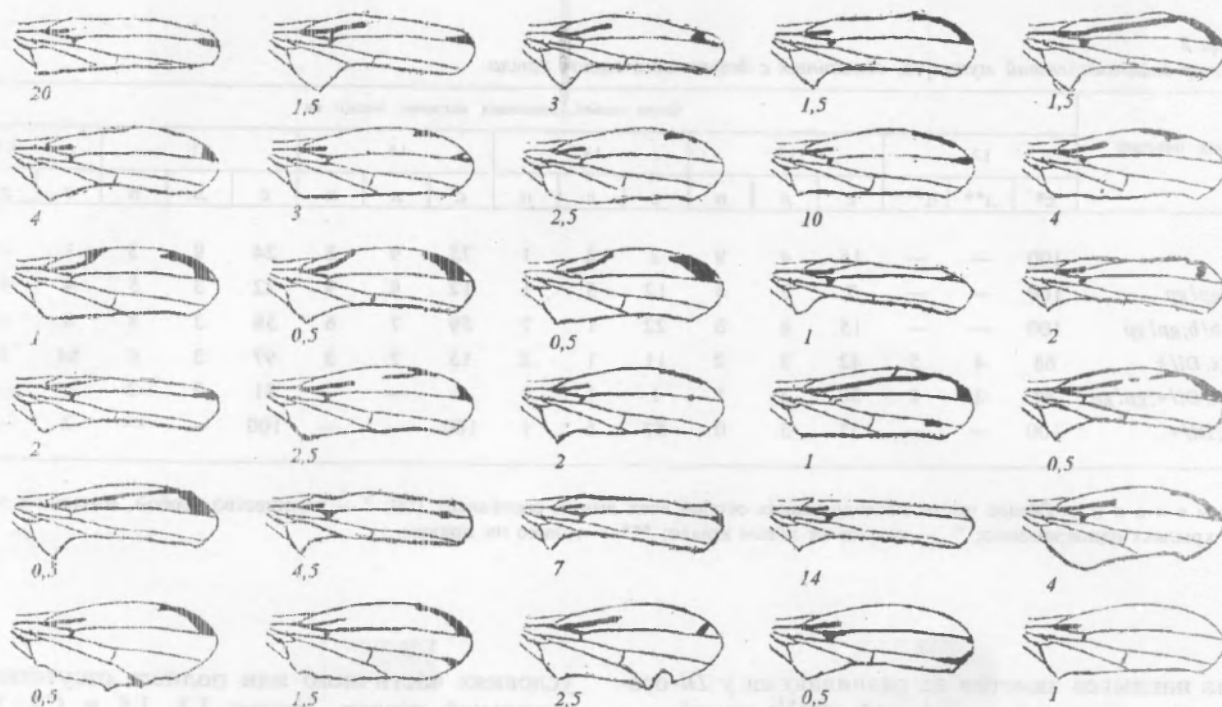


Рис. 4. Схематическое изображение разнообразия фенотипов крыла у особей с генотипом  $Bx/Bx; Dl/+; gp/gp$  и частота встречаемости крыльев с разными фенотипами (%)

реляция: чем больше размеры наплывов на продольных жилках, тем выше уровень восстановления  $C2$  у той же особи. Наплывы на  $C2$  образуются только на полностью восстановленных жилках. Создается впечатление, что увеличенное число клеток жилки, характерное для  $Dl$ -мутантов, расходуется вначале на восстановление  $C2$ , а после этого — на образование наплыва. В пользу этого свидетельствует отсутствие роста частоты проявления признака  $Dl$  на  $C2$ , характерного для других жилок крыла. У мух с генотипом  $cv/cv; Dl/+$  жилка  $C1$ , которая у мутантов  $cv/cv$  укорочена, восстанавливается в 100 % случаев.

*Delta в комбинации с broken.* Линия 165 содержит две мутации  $b$  и  $gp$  одновременно (табл. 1). Картина взаимодействия  $Dl$  и  $gp$  в линии, полученной в результате скрещивания самок  $Dl^{167}$  и самцов 165 и наблюдаемая у особи с генотипом  $Dl/+ b/b; gp/gp$  (рис. 2, *в*), повторяет особенности взаимодействия, описанного выше для комбинации  $Dl$  с  $gp$ . Крылья мух, гомозиготных по  $b$  и гетерозиготных по  $Dl$ , обнаруживали у 90 % особей с полностью и у 2,5 % — с частично восстановленной  $C2$  на фоне полного отсутствия  $C2$  у  $Dl^+$  потомков той же

линии. Частота встречаемости наплывов на  $C2$  у  $Dl$ -особей (табл. 2) также выше, чем в линии  $Dl^{167}$  (12 и 1 % соответственно), но полностью отсутствовали особи, у которых наплывы встречались на невосстановленной жилке. У  $Dl$ -особей вновь синтезированной линии также восстанавливалась  $C1$  и наблюдалась повышенная частота встречаемости наплывов на этой жилке по сравнению с линией  $Dl^{167}$ . Поэтому можно предположить, что взаимодействие между  $Dl$  и  $b$  приводит к восстановлению  $C2$  и  $C1$  и лишь затем в незначительной степени способствует увеличению (по сравнению с линией  $Dl^{167}$ ) частоты встречаемости наплывов на поперечных жилках.

Локусы *Notch* и *Delta* характеризуются широким плейотропным действием на протяжении всей жизни *Drosophila*. Установлена также важная роль сигнальной системы *Delta-Notch* в процессе формирования пластинки и края крыла [6]. Мы пытались выяснить, как ведут себя в комбинации с  $Dl$  обнаруживающие недостаток материала жилок крыловые мутации, принадлежность которых к  $Dl-N$  метаболическому пути пока не доказана. Модификации фенотипа совершенно однозначно свиде-

тельствуют о существовании четких генетических взаимодействий, и в определенных комбинациях наблюдаются изменения размеров наплывов и (или) восстановление жилок (см. рис. 2), а также некоторые другие особенности фенотипа, т. е. происходит перераспределение числа клеток, выбирающих определенную судьбу.

Обсуждая полученные данные в свете представлений о влиянии нейрогенных генов на выбор клетками их судьбы, можно предположить, что наблюдаемые при взаимодействии *gp* и *Dl* усиление процесса образования наплывов на L2 и понижение пенетрантности и экспрессивности этого признака на L5 и C2 являются следствием одного и того же процесса. Так как одновременно происходит восстановление L5 и C2 и отмечается слабая тенденция к восстановлению L2, то, с одной стороны, создается впечатление, что популяция клеток, участвующая в образовании наплывов, может использоваться для восстановления L5 и C2 и потому мы наблюдаем снижение пенетрантности наплывов на этих жилках. С другой стороны, можно предположить, что число клеток жилки, образующих наплыв на L2, возрастает, но они не используются для восстановления жилки и накапливаются в районе соединения L1 и L2, с чем, по-видимому, и связано появление огромных С-образных наплывов у особей *Dl/+*; *gp/gp*. Характер взаимодействия *Dl* и *gp* несколько напоминает взаимодействие *Ax* и *Dl* [10]: в той или иной степени восстанавливаются недостающие части жилок.

Картина взаимодействия *Dl* и *cv* очень напоминает таковую у особей *Dl/+*; *gp/gp*. Пенетрантность и экспрессивность наплывов на всех жилках, за исключением C2, у мух с генотипом *cv/cv*; *Dl/+* больше, чем у *Dl*-особей в линии *Dl<sup>167</sup>*. На C2 частота появления наплывов не меняется, но жилка частично или полностью восстанавливается. Можно предположить, что популяция клеток, которые должны образовать наплыв, как и в случае взаимодействия *Dl* и *gp*, расходуется на восстановление C2 и C1 и потому не наблюдается возрастания частоты наплывов на этих жилках, характерного для остальных жилок крыла. Следует подчеркнуть, что C2 избирательно и однозначно реагирует на присутствие в геноме *Dl*-особей *gp* или *cv*. Фенотипические последствия комбинации *Dl* и *b* отличаются от результатов взаимодействий *Dl* с *gp* и *cv* лишь частотой восстановления C2 и увеличением частоты появления наплывов на C2. В целом создается впечатление, что эти процессы происходят в такой последовательности: сначала имеет место восстановление жилки и лишь затем образование наплыва. Если гены *gp*, *cv* и *b* отвеча-

ют за формирование жилок крыла и их мутации приводят к резкому уменьшению популяции клеток жилки, то нарушение функции гена *Dl*, компенсирует этот недостаток и исправляет мутантный фенотип, связанный с дефектами локусов *gp*, *cv* и *b*. Избыток клеток, необходимых для восстановления жилки, может приводить еще и к образованию наплывов.

Обращает на себя внимание и тот факт, что при взаимодействии *Dl* с *gp*, *cv* и *b*, возрастает популяция клеток жилки, и при этом C1, C2 и L5 восстанавливаются, а восстановления L2 не происходит. Клетки жилки, формирующие наплыв, сосредоточены в районе слияния L1 и L2. Возможно, для восстановления L2 необходим еще какой-то фактор (например, отвечающий за правильную локализацию клеток жилки), а для восстановления C1, C2, L5 это условие необязательно.

При отсутствии края крыла, характерного для мутантов *Vx*, совершенно очевидно, что дельтовидные наплывы никогда не формируются, если вырезка удаляет район соединения L2 с краем крыла. При отсутствии популяции клеток края крыла у особей *Vx/Vx*; *Dl/+* не происходит образования наплывов, и можно предположить, что это связано со специфической экспрессией *Dl* на дорзо-вентральной границе [1]. По-видимому, ключевую роль в образовании дельтовидных наплывов на L2 играет активность DELTA в клетках, расположенных в области слияния L1 и L2: у особей *Vx/Vx*; *Dl/+* при сохранении проксимальной части L2, но при отсутствии L1 наплывы не образуются, и даже когда вырезка удаляет только проксимальную часть L2, наплывы в более дистальных районах L2 всегда тоже полностью отсутствуют. Что касается района соединения края крыла с L5 в линии *Vx/Vx*; *Dl/+*, то здесь мы наблюдали сходную картину, а именно: снижение уровня пенетрантности наплывов на L5 по сравнению с линией *Dl<sup>167</sup>*. Тем не менее, в отличие от L2 при вырезках, затрагивающих край крыла в районе L5, проксимальная часть которой при этом отсутствует, наплывы формируются. Результаты фенотипического анализа генетических взаимодействий у мух с генотипом *Vx/Vx*; *Dl/+*; *gp/gp* также свидетельствуют о возможных специфических особенностях образования наплывов на L2 и L5. При отсутствии наплывов на L2, связанных с вырезками по краю крыла, не наблюдается «попыток» восстановления этой жилки, тогда как при отсутствии наплывов на L5 эта жилка всегда восстанавливается. Увеличение частоты встречаемости у этих мух наплывов на L3, C1 и C2 свидетельствует о возможном влиянии экспрессии *Vx* на усиление дефектов мутантного

*Delta*-фенотипа, хотя пока трудно представить характер этих взаимодействий на биохимическом уровне.

В целом процесс формирования жилок у мутантов, несущих аллели *Vx*, *gp*, *sv* и *b*, связан с функционированием локуса *Delta*, но пока неясно, являются ли эти гены компонентами *N*-сигнального пути или участвуют в других, пересекающихся метаболических системах, взаимодействующих друг с другом и с *N*-сигнализацией.

Авторы выражают глубокую благодарность И. С. Губенко за помощь и консультации при выполнении этой работы, а также В. Митрофанову (ИВР, Москва) и М. Б. Евгеньеву (ИМБ, Москва) — за предоставление коллекции крыловых мутантов.

И. А. Козерецкая, О. В. Жук

Генетичні взаємодії алелів локусу *Delta* з мутаціями, що порушують розвиток крила у *Drosophila virilis*.

1. *Delta* та мутації, пов'язані з відсутністю жилок крила

Резюме

У *D. virilis* виявлено фенотипові взаємодії мутантного алелю локусу *Delta* з мутаціями *Beadex*, *gap*, *crossveinless* та *broken*, що спричиняють редукцію жилок крила. Результатом цієї взаємодії є, з одного боку, підсилення мутантного фенотипу *Delta*, з іншого — відновлення жилок у мутантах *gap*, *crossveinless* та *broken*.

И. А. Козерецкая, О. В. Жук

Genetic interactions of *Delta* locus allele with the wing development mutations in *Drosophila virilis*.

1. *Delta* and the mutations causing the wing vein reduction

Summary

In *Drosophila virilis* the neurogenic gene *Delta* interacts with products of mutations causing the wing veins reduction: *Beadex*, *gap*, *crossveinless* and *broken*. It was shown that the basic results of these interactions are: the mutant *Delta* phenotype enhancement (1) and recovery of the *gap*, *crossveinless*, *broken* mutant wing vein phenotype (2).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Miccheli C. A., Rulifson E. J., Blair S. S. The function and regulation of cut expression on the wing margin of *Drosophila*: *Notch*, *Wingless* and a dominant negative role for *Delta* and *Serrate* // *Development*.—1997.—124.—P. 1485—1495.
2. Abu-Issa R., Cavicchi S. Genetic interactions among *vestigial*, *hairy*, and *Notch* suggest a role of *vestigial* in the differentia-

- tion of epidermal and neural cells of the wing and halter of *Drosophila melanogaster* // *J. Neurogenetics*.—1996.—10.—P. 239—246.
3. Doherty D., Feger G., Younger-Shepherd S., Yeh Jan L., Nung Jan Y. *Delta* is ventral to dorsal signal complementary to *Serrate*, another *Notch* ligand in *Drosophila* wing formation // *Genes and Development*.—1996.—10.—P. 421—434.
4. Majumdar A., Nagaraj R., Banerjee U. *strawberry notch* encodes a conserved nuclear protein that functions downstream of *Notch* and regulates gene expression along the developing wing margin of *Drosophila* // *Genes and Development*.—1997.—11.—P. 1341—1353.
5. Campos-Ortega J. A., Knust E. Genetics of early neurogenesis in *Drosophila melanogaster* // *Annu. Rev. Genet.*—1990.—24.—P. 387—407.
6. Fleming R. J., Yi Gu, Hukriede N. A. *Serrate*-mediated activation of *Notch* is specifically blocked by the product of the gene *fringe* in the dorsal compartment of the *Drosophila* wing imaginal disc // *Development*.—1997.—124.—P. 2973—2981.
7. Diaz-Benjumea F. J., Cohen S. M. *Serrate* signals through *Notch* to establish a *Wingless*-dependent organizer at the dorsal/ventral compartment boundary of the *Drosophila* wing // *Development*.—1995.—121.—P. 4215—4225.
8. Murata T., Ogura K., Murakami R., Okano H., Yokoyama K. *hiiragi*, a gene essential for wing development in *Drosophila melanogaster*, affects the *Notch* cascade // *Genes and Genet. Syst.*—1996.—71.—P. 247—254.
9. Young M. W., Wesley C. S. Diverse roles for the *Notch* receptor in the development of *D. melanogaster* // *Pers. Develop. Neurobiol.*—1997.—4.—P. 345—355.
10. Muskavitch M. A. T. *Delta-Notch* signaling and *Drosophila* cell fate choice // *Develop. Biol.*—1994.—166.—P. 415—430.
11. De Celis J. F., Barrio R., Arco A., Garcia-Bellido A. Genetic and molecular characterization of *Notch* mutation in its *Delta* and *Serrate* binding domain in *Drosophila* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.—1993.—90.—P. 4037—4041.
12. Губенко И. С., Суббота П. П., Хрипунов В. А., Вагин Ю. В. Уточнение генетической карты *Drosophila virilis*: цитологическая локализация локусов *Delta* и *ebony* // *Доп. НАН України*.—1995.—№ 4.—С. 126—129.
13. Козерецкая И. А. Анализ мутантов *Delta Drosophila virilis* с асимметричным распределением наплывов на жилках крыла // *Биополимеры и клетка*.—1997.—13, № 5.—С. 386—390.
14. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.—М.: Медицина, 1975.—С. 135—143.
15. Губенко И. С., Суббота П. 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.

УДК 595.773.4

Поступила в редакцию 24.12.98