

УДК 575.8:575.16:612.8:595.772

ЭВОЛЮЦИЯ БРАЧНОГО ПОВЕДЕНИЯ ДРОЗОФИЛ: ОТ ГЕНОВ ДО ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПРОГРАММ

© 2018 г. В. Ю. Веденина*

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН,
127051 Москва, Большой Каретный пер., 19, Россия

*E-mail: vedenin@iitp.ru

Поступила в редакцию 14.12.2017 г.

В обзоре суммированы современные знания о генетике и физиологии мультимодального брачного поведения *Drosophila melanogaster*. Во-первых, обсуждаются гены, контролирующие поведение ухаживания *D. melanogaster*; основное внимание уделяется гену транскрипционного фактора *fruitless*. Во-вторых, рассматриваются рецепторы и интернейроны, задействованные в восприятии химических и акустических сигналов, а также нейроны, участвующие в генерации акустического сигнала в процессе ухаживания. В-третьих, проводится сравнительный анализ поведения ухаживания у разных видов дрозофил и подчеркиваются различия в брачном ритуале между модельным видом *D. melanogaster* и другими, менее изученными видами. Наконец, обсуждаются перспективы дальнейших исследований механизмов эволюции брачных сигналов как на *D. melanogaster*, так и на других видах дрозофил.

DOI: 10.1134/S0044459618040073

Брачное поведение — один из важнейших факторов репродуктивной изоляции, предотвращающих гибридизацию и обмен генами между близкородственными видами.

Считается, что эволюция брачных сигналов может происходить очень быстро под действием полового отбора (Andersson, 1994), хотя важность и первостепенность этой формы отбора в дивергенции видов пока остается предметом жаростных дебатов. Исследования темпов и характера эволюции брачных сигналов на модельных объектах имеют огромное преимущество в силу полученных за последние десятилетия знаний о природе генов, отвечающих за брачное поведение, а также о нейронных сетях, лежащих в основе организации этого поведения.

Природа генов, отвечающих за важные эволюционные изменения, активно обсуждается последние 20 лет (Stern, 2000; Carroll, 2005; Stern, Orgogozo, 2008; Parker et al., 2014). Нередко такие гены называют “hotspot” генами. Имеются в виду гены, подвергающиеся несоразмерному числу эволюционно важных мутаций, а именно мутаций, вызывающих большие фенотипические изменения, подхватываемые отбором. Один из главных вопросов, возникающих при обсуждении этой проблемы, заключается в том, как можно минимизировать отрицательные эффекты плейотропии? Одним из механизмов, сокращающих отрицательные эффекты плейотропии, мо-

жет быть дупликация генов (Lynch et al., 2001; Innan, Kondrashov, 2010); ко второму механизму относят альтернативный сплайсинг (Long et al., 2003). Оба процесса снижают функциональное давление на гены, допуская изменения в генных продуктах и экспрессии (Graveley, 2001; Chothia et al., 2003). Однако локализация генов и характера изменений, происходящих при обоих процессах, затруднительна. В то же время, в случае альтернативного сплайсинга легче локализовать замены и сами замены менее консервативны, чем в случае дупликаций генов (Talavera et al., 2007).

Одним из таких “hotspot” генов нередко называют альтернативно сплайсируемый ген *fruitless*. Недавно было показано, что в этом гене, имеющем большой спектр плейотропных функций (в частности, контроль полового поведения самцов дрозофил), идет положительный отбор (Parker et al., 2014). Соотношение синонимичных и несинонимичных нуклеотидных замен свидетельствует, что этот отбор идет в двух из четырех альтернативно сплайсируемых экзонах гена *fruitless*. Учитывая то, что высокий уровень плейотропии обычно предполагает низкий уровень изменчивости в процессе эволюции, свидетельство положительного отбора в гене *fruitless* открывает новую страницу в исследованиях механизмов появления новых признаков в консервативных генах.

В данном обзоре суммированы современные представления о том, как происходит эволюция

брачного поведения дрозофил на примере модельного вида *Drosophila melanogaster*. Во-первых, рассмотрены основные кандидатные гены, контролирующие поведение ухаживания. Во-вторых, подробно обсуждаются наиболее хорошо исследованные компоненты ухаживания, а именно, химический и акустический каналы связи. В-третьих, проведен сравнительный анализ поведения ухаживания *D. melanogaster* с другими представителями рода *Drosophila*. В-четвертых, намечены перспективы дальнейших исследований на дрозофилах, которые могут прояснить многочисленные вопросы о том, как происходит быстрая эволюция брачных сигналов.

ГЕНЫ *FRUITLESS* И *DOUBLESEX*

Ген *fruitless* был идентифицирован на основании аберрантного поведения ухаживания мутантных самцов *D. melanogaster* (Ito et al., 1996; Ryner et al., 1996). В частности, самцы ухаживали друг за другом, образуя характерную цепочку (“courtship chain”). Мутации по гену *fruitless* вызывали нарушение поведения ухаживания разной степени от полного отсутствия ухаживания (Anand et al., 2001; Goodwin et al., 2000; Vilella et al., 1997) до изменения отдельных элементов брачного ритуала (Ryner et al., 1996; Vilella et al., 1997). Позже этот ген был идентифицирован в разных группах насекомых (Salvemini et al., 2010), включая Orthoptera (Ustinova, Mayer, 2006; Boerjan et al., 2011), Blattodea (Clynen et al., 2011), Lepidoptera (Sasaki et al., 2009), Hymenoptera (Bertossa et al., 2009) и разных представителей Diptera (Ryner et al., 1996; Gailey et al., 2006; Salvemini et al., 2009; Sobrinho, Brito, de, 2010; Salvemini et al., 2013).

Ген *fruitless* является альтернативно сплайсируемым геном транскрипционного фактора. Этот ген имеет большой спектр плеiotропных функций, в частности, функции половой дифференциации, развития видоспецифической морфологии и полового поведения самцов. Ген *fruitless* имеет сложную организацию (рис. 1,а). Экспрессия может идти с четырех промоторов (P1–P4), причем продукты с промоторов P2–P4 не обладают половым диморфизмом и скорее всего не участвуют в регуляции полового поведения, но играют важную роль в половой дифференциации и развитии видоспецифической морфологии. Только наиболее дистальный промотор P1 дает пол-специфичный продукт (Fru^M и Fru^F), принимающий участие в регуляции полового поведения самцов. Любой вариант белка, кроме Fru^F, содержит ВТВ-домен (мотив белок – белковых взаимодействий) и один из доменов с цинковым пальцем. Женский вариант Fru^F под действием белка *transformer* (Tra), не экспрессирующегося в самцах, претерпевает специфичный для самок альтернативный сплайсинг, в результате чего в нача-

ле транскрипта появляется стоп-кодон. Мужской вариант Fru^M имеет на 5'-конце кусок из 101 аминокислоты, отсутствующий в других изоформах (Ito et al., 1996; Ryner et al., 1996). Существуют три изоформы гена Fru^M: А, В и С (рис. 1,б).

Fru^M экспрессируется практически только в нервной системе, а именно, примерно в 1500 нейронах сенсорной, центральной и моторной систем (Manoli et al., 2005; Stockinger et al., 2005). Наряду с геном *fruitless* в регуляции полового поведения *D. melanogaster* участвует ген *doublesex* (Baker, Wolfner, 1988; Sanders, Arbeitman, 2008; Rideout et al., 2010; Robinett et al., 2010). Во многих популяциях нейронов экспрессируются оба гена, хотя *doublesex*, в отличие от *fruitless*, участвует в половой дифференциации различных тканей (не только нейрональных), и транскрипты гена *doublesex* транслируются у обоих полов (Dsx^F и Dsx^M). У самок вначале транскрибируется ген *Sex lethal* (Sxl), запускающий в свою очередь факторы сплайсинга *transformer* (Tra и Tra-2), приводящие к образованию функционального белка Dsx^F (рис. 2). У самцов в отсутствие Sxl последовательный сплайсинг идет по-иному, приводя к образованию функциональных белков Dsx^M и Fru^M.

ПОВЕДЕНИЕ УХАЖИВАНИЯ *D. MELANOGASTER*

Брачное поведение *D. melanogaster* много и давно исследуется (Sturtevant, 1915; Bastock, Manning, 1955; Bennet-Clark, Ewing, 1970; Greenspan, Ferveur, 2000; O'Dell, 2003; Lasbleiz et al., 2006). Следует отметить, что специфических сигналов дальнего действия у *D. melanogaster* не выявлено. Мухи летят на запах пищи, и, уже оказавшись непосредственно на кормовой базе, начинают демонстрировать брачное поведение. В природе разные виды дрозофил могут оказаться в одном месте, просто слетевшись на один тип корма (например, трухлявый пень), поэтому сигнал близкого действия (=ухаживания) служит и для распознавания вида, и для оценки индивидуальных характеристик полового партнера (Веденина, 2005).

Ухаживание *D. melanogaster* представляет собой последовательность стереотипных актов, в результате которых происходит обмен сигналами разной модальности (рис. 3, рис. 4). Приближение самца к самке регулируется зрительными и ольфакторными стимулами (Agrawal et al., 2014; Kimura et al., 2015). Когда самец оказывается рядом с самкой, он касается передними ногами брюшка самки (ощупывание). При ощупывании раздражаются специфические вкусовые рецепторы, расположенные на дистальных члениках передних ног самца. Если самка уходит, самец преследует ее, при этом он периодически отводит од-

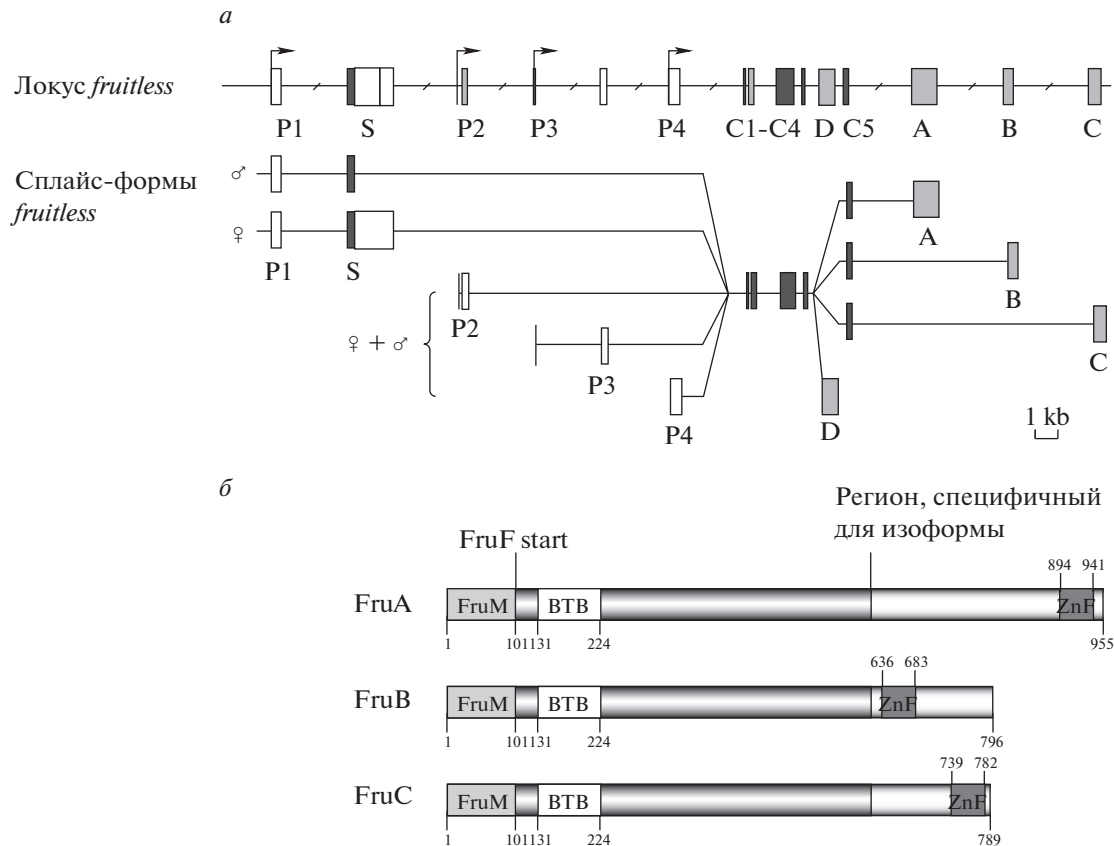


Рис. 1. *а* – Схема организации локуса *fruitless* и его сплайс-форм. P1–P4 – альтернативные промоторы; S – пол-специфичные сплайсируемые экзоны; C1–C5 – общие экзоны (кодирующие BTB домен); A–D – экзоны, специфичные для разных изоформ (кодирующие домен с цинковым пальцем, ZnF). *б* – организация трех изоформ мужского варианта гена *fruitless*. С разрешения автора (Vernes, 2014).

но крыло вбок, вибрируя им (пение). Акустический сигнал, вызываемый вибрацией крыла, активирует рецепторы Джонстонова органа на антеннах (Fabre et al., 2012; Coen et al., 2014). Пение, как правило, вызывает остановку локомоции рецептивной самки. После этого самец касается хоботком конца брюшка самки (лизание). В процессе лизания активируются рецепторы хоботка и, предположительно, максиллярных шупиков (обзор: Kohl et al., 2015). Рецептивная самка поднимает крылья, давая возможность самцу успешно копулировать.

ХИМИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ, РЕЦЕПТОРЫ И ИНТЕРНЕЙРОНЫ

На сегодняшний день сложилась относительно ясная, хотя далеко и неполная картина о сигналах и воспринимающих их рецепторах и/или сенсорных нейронах, участвующих в организации поведения ухаживания *D. melanogaster* (рис. 4). Особенно много исследований посвящено восприятию и анализу летучих (табл. 1) и контактных феромонов (табл. 2). Летучие феромоны, регули-

рующие ухаживание, специфически стимулируют рецепторы антенн, которые относятся к семейству OR (odorant receptor, Kurtovic et al., 2007; Van der Goes van Naters, Carlson, 2007; Wang et al., 2011). Кроме того, стимуляция рецептора IR84a (IR – ionotropic receptor) запахами пищи также запускает ухаживание (Grosjean et al., 2011). Контактные феромоны (углеводороды кутикулы), регулирующие ухаживание, относятся к трем семействам рецепторов: GR (gustatory receptors, Bray, Amrein, 2003; Miyamoto, Amrein, 2008; Moon et al., 2009; Koganezawa et al., 2010), Ppk (pickpocket, Liu et al., 2012; Lu et al., 2012; Thistle et al., 2012; Toda et al., 2012; Vijayan et al., 2014) и IR (Kohl et al., 2014). Показано, что в ольфакторных сенсорных нейронах, в которых экспрессируются OR67d, OR47b и IR84, также экспрессируются пол-специфичные транскрипты гена *fruitless* (Stockinger et al., 2005; Grosjean et al., 2011). Что касается вкусовых рецепторов, то ко-экспрессия Fru^M и Ppk23, Ppk25, Ppk29 показана в сенсорных нейронах лапок передних ног и хоботка (Thistle et al., 2012).

На сегодняшний день к основным половым феромонам относят летучий cVA (производимый

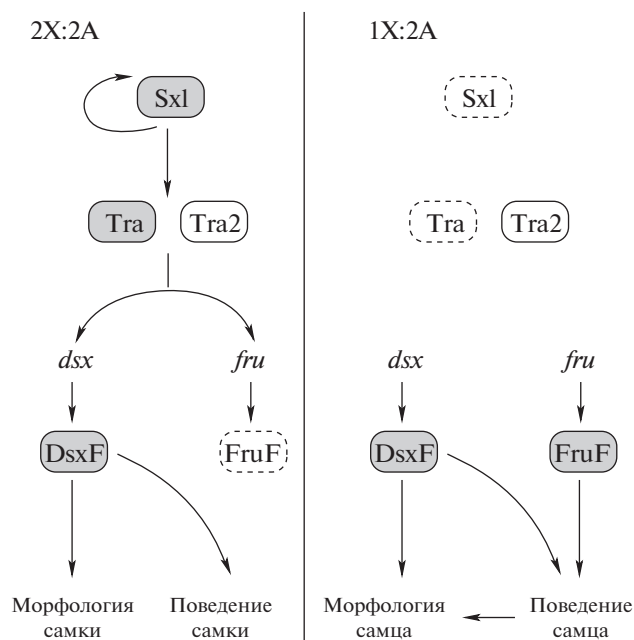


Рис. 2. Схема каскада определения пола у *Drosophila melanogaster*. Sxl – ген *Sex lethal*, Tra – ген *transformer*, dsx – ген *doublesex*, fru – ген *fruitless*, DsxF, DsxM и FruM – функциональные белки соответствующих генов. С разрешения авторов (Yamamoto, Koganezawa, 2013).

придаточными железами самца) и кутикулярные углеводороды 7-Т, 7,11-НД и 7,11-НД. Из них сVA и 7-Т выделяются самцом и работают как антиафродизиак для других самцов (хотя первый выполняет и другие функции), тогда как 7,11-НД и 7,11-НД выделяются самкой и запускают ухаживание самца (Fernandez, Kravitz, 2013; Gomez-Di-

az, Benton, 2013). Примечательно, что все эти четыре феромона присутствуют у девственных и социально неопытных особей обоего пола, но в различных количествах (Yew et al., 2009). Углеводороды самки 7,11-НД и 7,11-НД активируют рецепторы IR52с-IR52d, GR68а, GR39а и комплекс Ppk23-Ppk29 на ногах самца при ошупывании, и это запускает дальнейшее ухаживание. Смесь ML, MP и MM, выделяемая самкой, активирует рецепторы OR47b и OR88а, и по крайней мере активация OR47b приводит к более интенсивному ухаживанию. Феромон сVA, продуцируемый самцом, стимулирует рецепторы OR67d на антеннах самки и повышает ее рецептивность. Кроме сигналов, издаваемых мухами, запахи пищи, PAA и PA, активируют рецепторы IR84а и активизируют ухаживание самца (табл. 1, 2, рис. 5, а).

Во время ухаживания на самку попадает углеводород самца 7-Т, а сVA и СН503 передаются самке в процессе копуляции. Углеводород 7-Т, попавший на самку, по-видимому, активирует рецепторы GR32а-GR33а и Ppk23-Ppk29 других ухаживающих самцов, в результате чего оказывает тормозное воздействие на ухаживание. Феромон сVA, переданный копулировавшей самке, активирует OR67d и OR65а на антеннах самца и, по-видимому, Ppk23-Ppk29 на ногах самца, также приводя к торможению ухаживания. СН503, действующий на рецептор GR68а, также приводит к подавлению ухаживания (табл. 1, 2, рис. 5, б).

В случае встречи двух самцов 7-Т и сVA тормозят ухаживание посредством активации рецепторов OR67d и OR65а на антеннах и, по-видимому, Ppk23-Ppk29 и GR32а-GR33а на ногах. 7-Т сложным и не очень понятным образом также тормозит активацию OR47b. В то же время запах пищи

Таблица 1. Конспецифические ольфакторные сигналы и соответствующие рецепторы

| Лиганд | Источник | Рецептор | Приемник | Поведение |
|--|----------|----------|----------|---|
| cVA (cis-vaccenyl acetate) | Самец | OR67b | Самка | Рецептивность самки |
| cVA | >> | OR67b | Самец | Агрессия самца |
| cVA | Самка | OR67b | >> | Антиафродизиак для самца |
| cVA | Оба пола | OR65а | Самка | Модуляция рецептивности самки |
| cVA | >> | OR65а | Самец | Модуляция ухаживания и агрессии у самца |
| ML (methyl laurate) | Самка | OR47b | >> | Ухаживание самца |
| ML, MP (methyl palmitate), MM (methyl myristate) | Оба пола | OR88а | Оба пола | Агрегация самок; агрегация самцов |
| 9-Т (9-tricosene) | Самец | OR7а | >> | Агрегация самок, откладка яиц; агрегация самцов |
| PAA (phenylacetic acid), PA (phenylacetaldehyde) | Пища | IR84а | Самец | Ухаживание самца |

Примечание. Серым цветом отмечены те рецепторы, в которых происходит экспрессия гена *fruitless*.

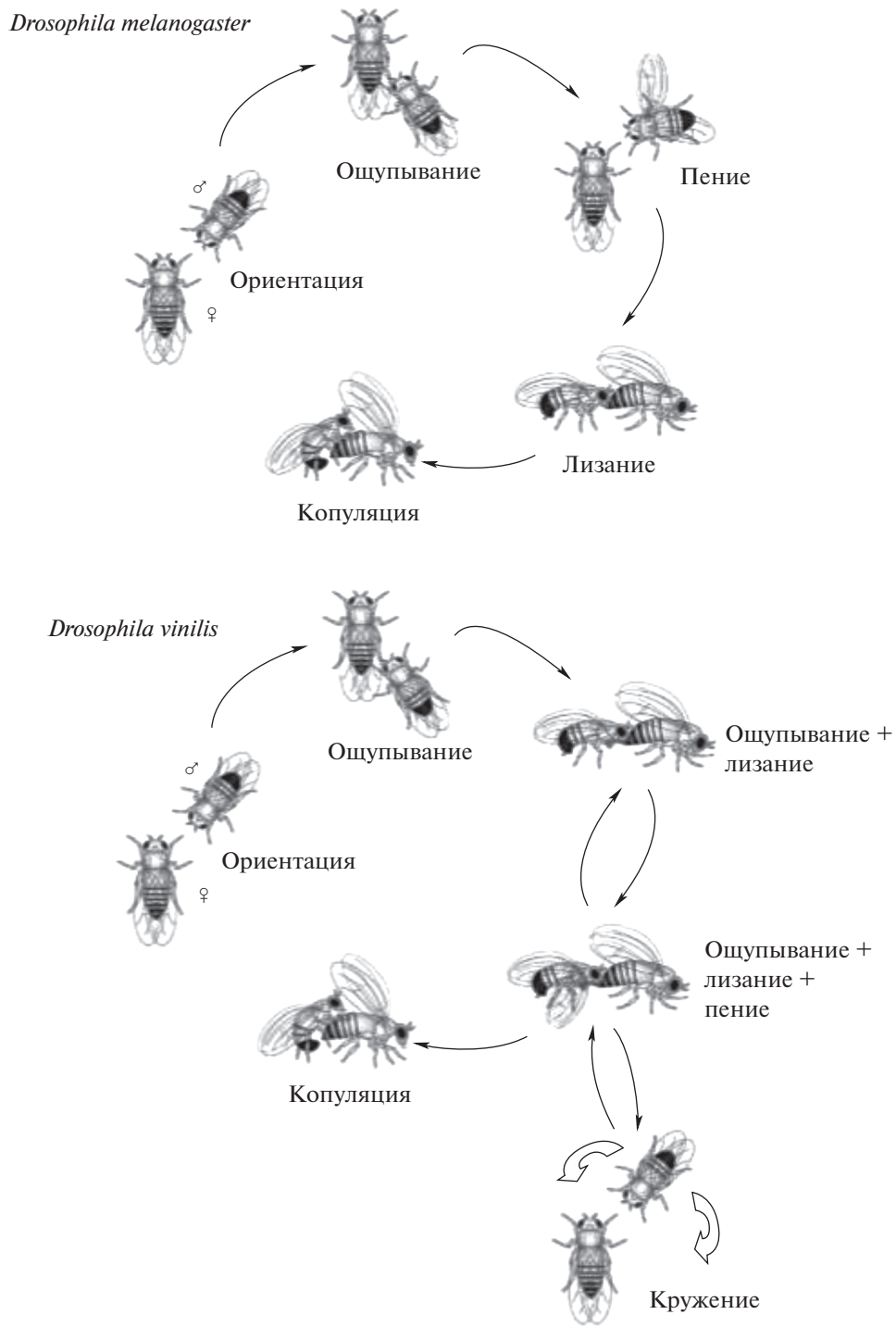


Рис. 3. Схема ухаживания у *Drosophila melanogaster* и *D. virilis*.

(РАА и РА), активирующий IR84а, вызывает гомосексуальное поведение самцов (рис. 5, в).

Если самец *D. melanogaster* встречает самок других видов (*D. simulans*, *D. yakuba*, *D. virilis*), то ухаживание тормозится в результате активации рецепторов GR32а-GR33а самца неизвестными

пока углеводородами гетероспецифических самок. Если же самка *D. melanogaster* встречает самцов других видов (*D. simulans*, *D. yakuba*, *D. erecta*), то ухаживания не происходит в результате того, что углеводороды 7,11-НД и 7,11-НД самки активируют неизвестные пока рецепторы гетероспецифических самцов (Depetris-Chauvin et al., 2015).

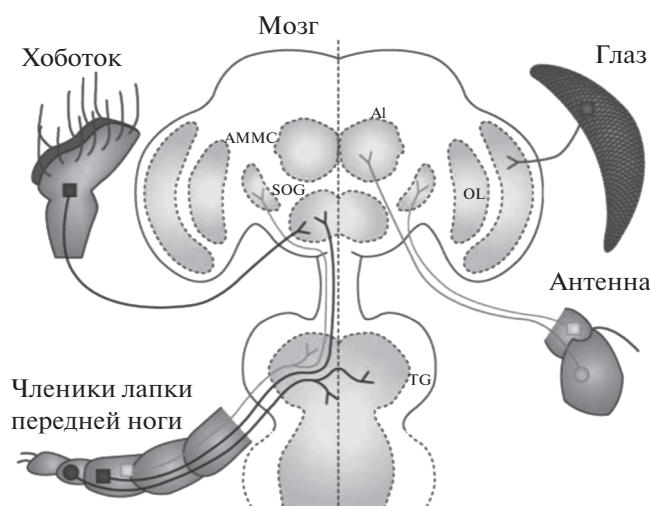


Рис. 4. Схема сенсорных проекций сигналов разной модальности, задействованных в поведении ухаживания *Drosophila melanogaster*. AL – антенная доля, OL – оптическая доля, AMMC – антеннальный и механосенсорный моторный центр, SOG – подглоточный ганглий, TG – грудной ганглий. С изменениями, с разрешения авторов (Yamamoto, Koganezawa, 2013).

Ольфакторные рецепторные нейроны, в которых экспрессируется OR67d, проецируются в гломерулы DA1 антеннальных долей головного мозга (рис. 6). Нейроны DA1 идут в грибовидные тела, образуя связи с нейронами DC1. Последние передают информацию на нисходящий нейрон DN1, чей аксон идет в вентральные ганглии (Stockinger et al., 2005; Kondoh et al., 2003; Ruta et al., 2010; Datta et al., 2008). Примечательно, что во

всех указанных нейронах экспрессируется Fru^M. Этот ген также экспрессируется в кластере нейронов mAL, который включает 30 клеток у самцов и всего 5 клеток у самок. Эти нейроны получают входы от рецепторов Ppk23-Ppk25, непосредственно или через нейроны vAB3 и PPN1. Сигналы интегрируются в кластере нейронов P1, который включает около 20 клеток и представляет собой центр интеграции всех сенсорных входов, запускающий поведение ухаживания (Yu et al., 2010; Kohatsu et al., 2011; Clowney et al., 2015; Kallman et al., 2015). У самцов во всех нейронах этого кластера экспрессируется Fru^M и Dsx^M. У самок под действием Dsx^F кластер P1 элиминируется. У самок нейроны кластера pC1, в которых экспрессируется Dsx^F, выполняют роль интеграционного центра, регулирующего рецептивность (Zhou et al., 2015).

АКУСТИЧЕСКИЙ КАНАЛ: ПУТЬ ОТ РЕЦЕПТОРОВ ДО ГЕНЕРАЦИИ АКУСТИЧЕСКОГО СИГНАЛА

Особи *D. melanogaster* обоего пола воспринимают акустические сигналы с помощью Джонстонова органа. Под действием звука происходит вибрация аристы и третьего сегмента антенны, в результате чего активируются хордотональные рецепторные нейроны во втором сегменте антенны (Albert, Goepfert, 2015). От рецепторных нейронов информация передается на локальные интернейроны (aLNs) и проекционные нейроны (aPNs, Vaughan et al., 2014) в антеннальном механосенсорном и моторном центре (AMMC) (рис. 6). Из этого центра один класс нейронов (aPN1)

Таблица 2. Конспецифические вкусовые сигналы и соответствующие рецепторы

| Лиганд | Источник | Рецептор | Приемник | Поведение |
|--|----------|------------------------|----------|--|
| 7-T (7-tricosene) | Самец | GR32a | Оба пола | Увеличение рецептивности самки; антиафродизиак для самца |
| 9-T, 11-P (11-pentacosene) | >> | GR32a, GR33a | Самец | Антиафродизиак для самца |
| ? | Самка | GR33a | >> | Предпочтение самцами молодых самок |
| ? | >> | GR39a | >> | Продолжение ухаживания самца |
| 7-T | Самец | GR66a | >> | Антиафродизиак для самца |
| CH503 | Самка | Gr68a | >> | Подавление ухаживания самца |
| 7-T, cVA | Самец | Ppk23 | >> | Антиафродизиак для самца |
| 7,11-HD (7,11-heptacosadiene), 7,11-ND (7,11-nonacosadiene) | Самка | Ppk23, Ppk25, Ppk29 | >> | Начало ухаживания самцов |
| 7-T | Самец | Ppk29 | >> | Антиафродизиак для самца |
| ? | Самка | IR52c/d | >> | Начало ухаживания самца |

Примечание. Серым цветом отмечены те рецепторы, в которых происходит экспрессия гена fruitless.

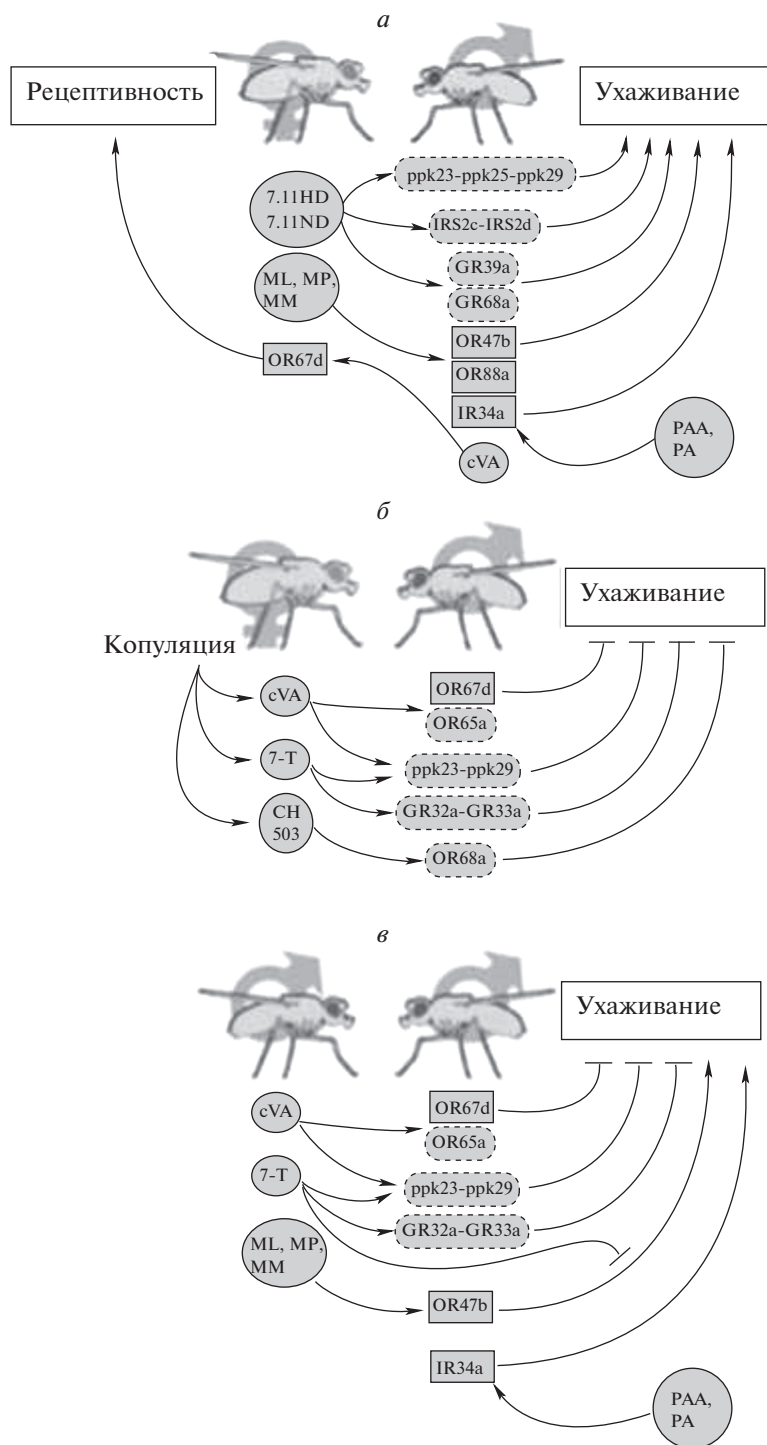


Рис. 5. Химические сигналы и хеморецепторы, задействованные в поведении ухаживания *Drosophila melanogaster*. *a* – При встрече самца с девственной самкой углеводороды самки 7,11 HD и 7,11 ND активируют рецепторы IR52c-IR52d, GR39a, Ppk23-Ppk25-Ppk29 на лапках передних конечностей самца. Летучие феромоны ML, MP, MM, выделяемые самкой, активируют рецепторы OR47b и OR88a на антеннах самца. Летучий феромон cVA, продуцируемый самцом, стимулирует рецепторы OR67d на антеннах самки и усиливает ее рецептивность. Кроме того, запахи пищи (PAA, PA) активируют рецепторы самца IR84a, активизируя ухаживание. *б* – Если самец встречается с недавно копулировавшей самкой, то она временно способна выделять летучий феромон cVA и углеводороды 7-T и CH 503 (полученные от другого самца в процессе копуляции), стимулирующие OR рецепторы на антеннах и GR и Ppk рецепторы на лапках самца; это приводит к торможению ухаживания. *в* – При встрече двух самцов летучий феромон cVA и углеводород 7-T активируют OR рецепторы на антеннах и GR и Ppk рецепторы на лапках, тормозя ухаживание. Летучие феромоны ML, MP, MM активируют рецепторы OR47b на антеннах, но в дальнейшем этот сигнал тормозится углеводородом 7-T. Роль одних рецепторных белков доказана (сплошная черта рамок), других – предполагается (пунктирная черта рамок). Запахи пищи (PAA, PA) стимулируют рецепторы IR84a, активизируя ухаживание. С изменениями, с разрешения авторов (Depetris-Chauvin et al., 2015).

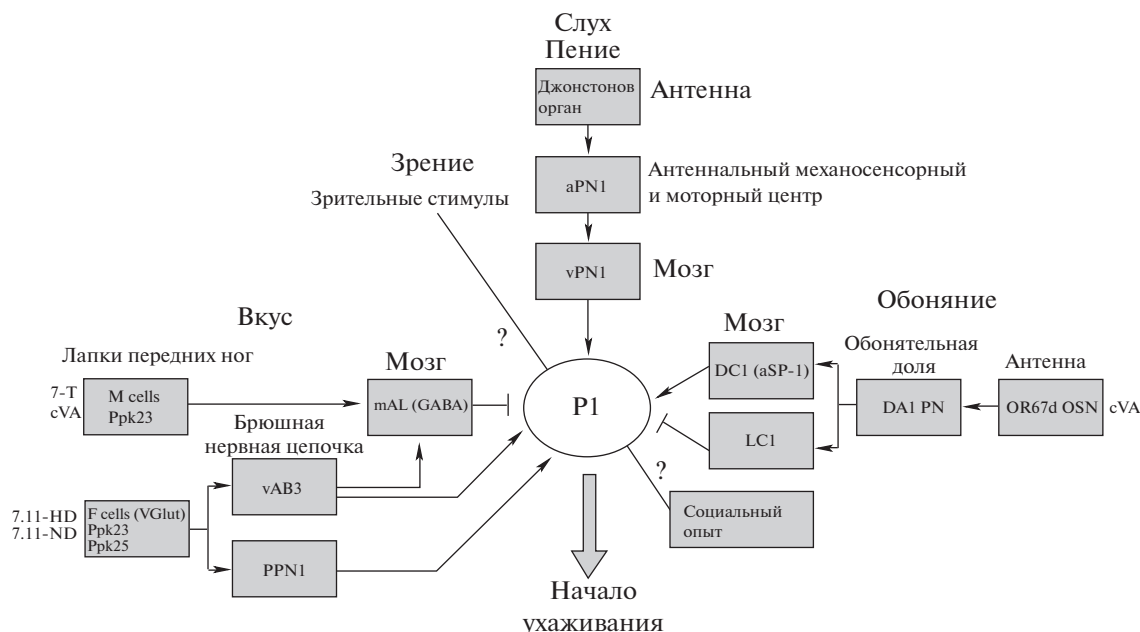


Рис. 6. Схема интеграции сигналов разной модальности. Кластер мозга P1 получает входы от зрительной, акустической и химической (запах и вкус) сенсорных систем и запускает ухаживание. В серых прямоугольниках указаны рецепторные нейроны и интернейроны. Для нейронов mAL показан нейротрансмиттер ГАМК (GABA), для нейронов F – нейротрансмиттер глутамат (VGlut). Стрелки обозначают возбуждающие входы, T-образные отрезки – тормозные входы. С разрешения авторов (Auer, Benton, 2016).

передает информацию на специфические для самца нейроны vPN1 (эквивалент для самок неизвестен). Далее информация поступает в интеграционный центр P1 (=pC1 у самок), о котором уже упоминалось ранее. Как *Fru^M*, так и *Dsx* экспрессируются в рецепторах и интернейронах разного порядка слухового пути (Kamikouchi et al., 2009; Tootoonian et al., 2012; Lehnert et al., 2013).

В песне *D. melanogaster* различают два компонента: пульсовую песню и так называемое жужжание (рис. 7; Shorey, 1962; Bennet-Clark, Ewing, 1967; Попов и др., 2000). Предполагается, что пульсовый компонент отвечает за видоспецифическое распознавание, причем один из параметров пульсовой песни, межпульсовый интервал, имеет ключевое значение для распознавания (Ewing, Bennet-Clark, 1968). Кроме того, пульсовая песня снижает локомоцию у самок и повышает подвижность и поиск партнера у самцов (Bennet-Clark, 1969; Schilcher, 1976; Kowalski et al., 2004; Shirangi et al., 2013; Vaughan et al., 2014). Второй компонент, жужжание, служит в основном для привлечения внимания самки и, таким образом, является афродизиаксом (Shirangi et al., 2013).

Какова нейронная регуляция пения *D. melanogaster*? Нейроны кластера P1 можно считать “командными нейронами”, которые запускают генерацию обоих элементов песни (Hedwig, 2000; Cohen et al., 2014). Информация из кластера P1

передается на нисходящие нейроны rIP10 и P2b, посылающие аксоны в торакальные ганглии (рис. 7; Phillipsborn et al., 2011; Kohatsu et al., 2011). В торакальных ганглиях локализуется центральный генератор паттерна песни. Центральный генератор пульсовой песни включает в себя нейроны dPR1 (в проторакальном ганглии) и нейроны vPR6 и vMS11 (в мезоторакальном ганглии). Нейроны dPR1 определяют присутствие/отсутствие пульсовой песни, vPR6 нейроны влияют на межпульсовый интервал, тогда как vMS11 нейроны запускают расправление одного крыла без вибрации. Из вышеперечисленных нейронов в нисходящем rIP10 и торакальных dPR1 и vPR6 экспрессируются гены *doublesex* и/или *fruitless*. Кроме того, недавно была обнаружена группа торакальных нейронов TN1A, в которых экспрессируется *Dsx* и которые являются генераторами другого элемента песни, жужжания (Shirangi et al., 2016).

За генерацию двух элементов песни отвечают разные крыловые мышцы, иннервируемые разными нейронами. За жужжание отвечает мышца *hg1*, увеличенная у самцов, за пульсовую песню – одинаковая у самцов и самок мышца *ps1* (Shirangi et al., 2013). Среди торакальных крыловых мышц только в этих двух мышцах экспрессируется *doublesex*. Ген *fruitless* экспрессируется не в мышцах, но в некоторых мотонейронах, включая мотонейрон *hg1* (Rideout et al., 2007). Недавно было пока-

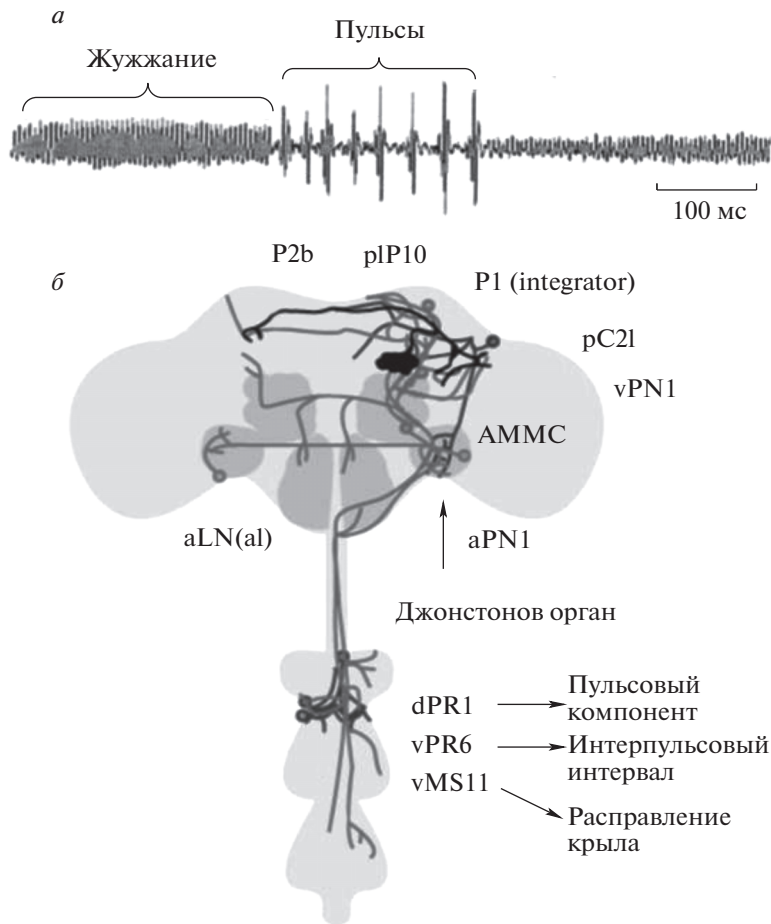


Рис. 7. а – Акустический сигнал ухаживания *Drosophila melanogaster*. б – Схема популяций нейронов, задействованных в восприятии и генерации акустического сигнала *D. melanogaster*. С изменениями, с разрешения авторов (Попов и др., 2000; Auer, Benton, 2016).

зано, что активность последнего контролируется нейронами TN1A (Shirangi et al., 2016). Более того, в процессе развития экспрессия Dsx в TN1A приводит к повышению плотности аксональных отростков в области дендритов мотонейрона hg1.

МОЖНО ЛИ СЧИТАТЬ ГЕНЫ FRUITLESS И DOUBLESEX “HOTSPOT” ГЕНАМИ?

В общем тренде работ, разрабатывающих идею, что ген *fruitless* – потенциальный ген, определяющий эволюцию брачного поведения, выделяется одно недавнее исследование, которое противоречит этому утверждению (Cande et al., 2014). Для исследования были выбраны три вида дрозофил, сильно отличающиеся от *D. melanogaster* по поведению ухаживания и структуре песни. В ритуале ухаживания трех видов, *D. yakuba*, *D. persimilis* и *D. ananassae*, присутствуют элементы, отсутствующие у *D. melanogaster*. Например, самцы *D. ananassae* вибрируют обоими крыльями,

в отличие от самцов остальных перечисленных видов, которые издают сигнал, как правило, одним крылом. У *D. yakuba* и *D. persimilis* большую долю времени ухаживания занимают визуальные сигналы, которые практически отсутствуют у *D. melanogaster*. В частности, самец *D. yakuba* демонстрирует медленное кружение вокруг самки; самец *D. persimilis*, бегая перед самкой, отводит одно крыло, вытягивает хоботок, машет передними ногами и качает брюшком вверх-вниз (рис. 8,а). Песни всех четырех видов сильно различаются по амплитудно-временным параметрам. В сигнале *D. yakuba* выделяют два элемента, пульсы и щелчки (clacks), причем интервалы между пульсами существенно больше, чем между пульсами в песне *D. melanogaster*. В сигналах *D. persimilis* и *D. ananassae* имеется один элемент – пульсы; но пульсы *D. persimilis* – полициклические и следуют с удвоенным интервалом по сравнению с *D. melanogaster*; у *D. ananassae* полициклические пульсы сгруппированы в пачки (рис. 8,б).

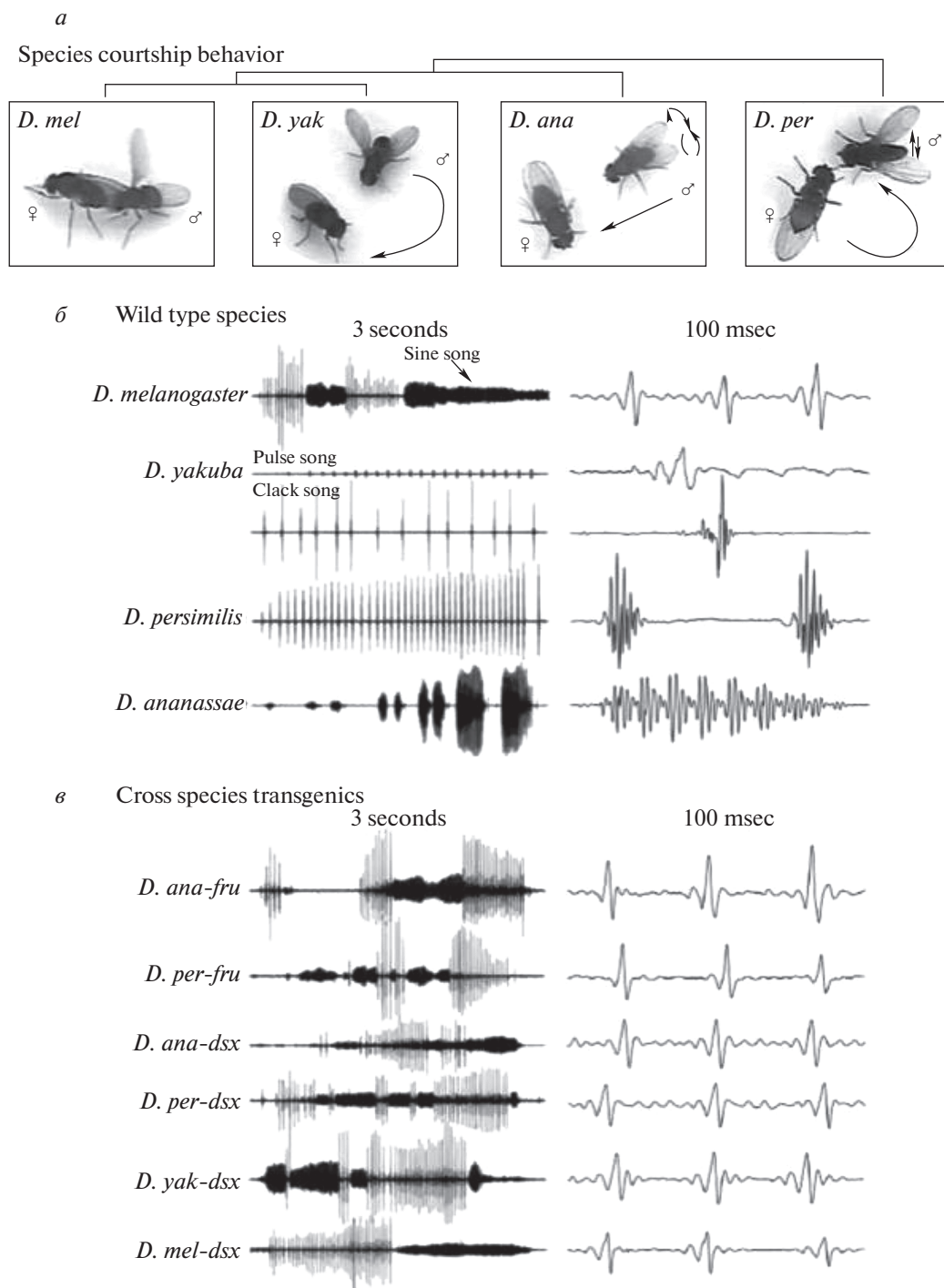


Рис. 8. *a* – Некоторые различия в поведении ухаживания у четырех видов дрозофил (пояснения в тексте). *б* – Осциллограммы акустического сигнала ухаживания четырех видов дрозофил с двумя развертками времени. *в* – Осциллограммы акустического сигнала ухаживания у трансгенных мух по генам *fruitless* и *doublesex*. С разрешения авторов (Cande et al., 2014).

Авторы исследовали роль генов *doublesex* и *fruitless* в эволюции поведения ухаживания, клонировав *Fru* локус из *D. ananassae* и *D. persimilis* и *Dsx* локус – из всех четырех видов. Эти локусы были пересажены *D. melanogaster*, после чего ис-

следовано поведение ухаживания и песня трансгенных мух.

Все трансгенные мухи ухаживали по схеме *D. melanogaster* и не демонстрировали особенностей, характерных для своего вида. Также все

трансгенные мухи пели песню *D. melanogaster* с чередованием пульсового компонента и жужжания, причем все пульсы были моноциклические (рис. 8, в). Таким образом, авторы сделали вывод, что сами по себе гены *Fru* и *Dsx* не являются генами, ответственными за эволюцию брачного сигнала, т.е. “hotspot” генами. С другой стороны, авторы подчеркнули, что в дальнейших исследованиях следует обратить внимание на нейроны, которые экспрессируют *Fru^M* и *Dsx*.

ГЕН-МИШЕНИ ГЕНА *FRUITLESS*

Результаты исследования Канде с соавт. (Cande et al., 2014) не удивительны, если принимать во внимание данные о потенциальных мишенях генов *fruitless* и *doublesex*. Примечательно, что мишени этих двух транскрипционных факторов во многом перекрываются (Neville et al., 2014). *Dsx^M* экспрессируется в существенно меньшем числе нейронов ЦНС взрослой мухи, чем *Fru^M*, но почти во всех нейронах, экспрессирующих *Dsx^M*, идет ко-экспрессия *Fru^M*. В последние годы было проведено несколько независимых исследований (Dalton et al., 2013; Vernes, 2014; Neville et al., 2014), в которых разными методами показано, что для разных изоформ *Fru^M* существует разный набор генов-мишеней. В одной из этих работ (Vernes, 2014) был использован метод анализа белковых взаимодействий ChIP-seq, основанный на иммунопреципитации хроматина и высокоэффективном секвенировании ДНК. Этот метод широко используется для поиска мест связывания транскрипционных факторов. В результате было показано, что мишени разных изоформ пересекаются,

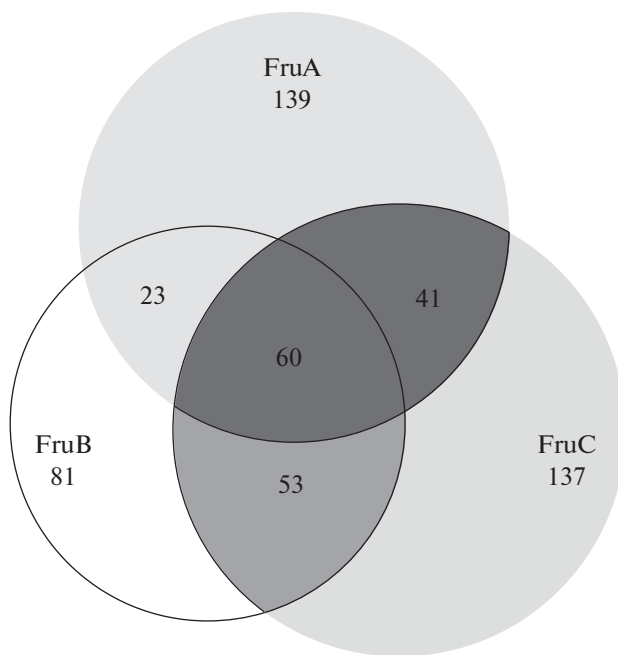


Рис. 9. Число генов-мишеней трех изоформ гена *fruitless*. С разрешения автора (Vernes, 2014).

но не совпадают (рис. 9). Было также показано, что генами-мишенями обогащена X-хромосома. Большинство генов-мишеней *Fru^M* вовлечены в такие процессы, как синаптическая передача, работа ионных каналов и развитие нейронов (табл. 3). Возможно, именно эти гены являются кандидатами генами для дальнейших исследований

Таблица 3. Молекулярные функции некоторых генов-мишеней гена *fruitless*

| Свойства генов | Гены | Изоформы <i>Fru^M</i> |
|--|--|---------------------------------|
| Активность ионных каналов | NMDA рецептор (<i>Nmdar2</i>) Субъединицы ацетилхолинового рецептора (<i>nAcRalpha-96Aa</i> & <i>nAcRalpha-7E</i>) Ионотропный глутаматный рецептор (<i>GluRIIB</i>) | FruA, FruB, FruC |
| Активность трансмембранных сигнальных рецепторов | <i>Ssevenless (sev)</i> <i>White (w)</i> | FruA |
| Активность рецепторов нейромедиаторов | Дофаминовый рецептор D2 (<i>Dop2R</i>) <i>Sex peptide receptor (SPR)</i> | FruC |
| Активность иммуноглобулинов | семейство <i>Dpr</i> | FruA, FruB, FruC |
| Синаптическая передача | <i>Snap-25</i> | FruA, FruB, FruC |
| Рост аксонов | <i>Dscam3</i> | FruA, FruB, FruC |
| Развитие нервно-мышечных синапсов | <i>Neurolegin 1(Nlg1)</i> <i>fuch cacophony (cac)</i> | FruB |

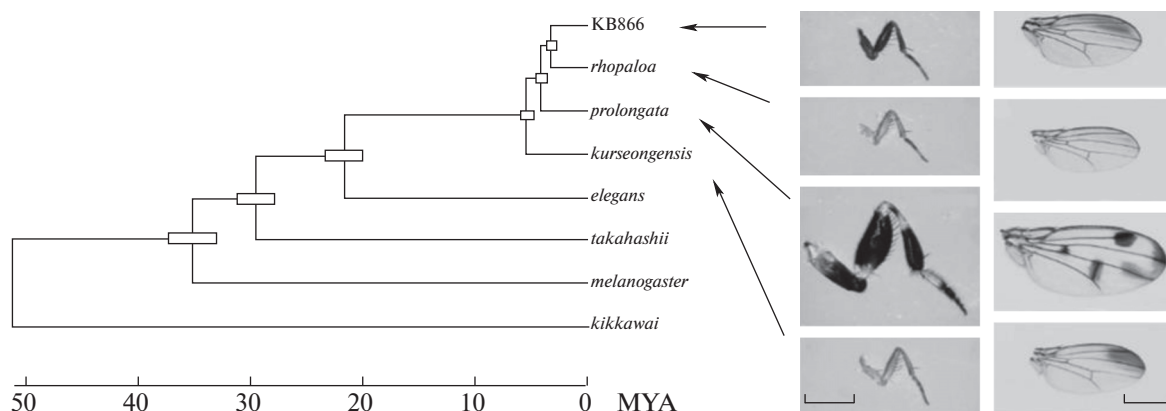


Рис. 10. Филогенетические отношения между некоторыми видами группы *Drosophila melanogaster*, построенные на основании анализа четырех ядерных генов. Стрелками обозначены четыре вида, обитающие во Вьетнаме. *D. prolongata* выделяется среди этих видов своими большими передними конечностями с контрастным рисунком и пятнистыми крыльями. Шкала на изображениях конечности и крыла — 1 мм. С изменениями, с разрешения авторов (Setoguchi et al., 2014).

близкородственных видов, различающихся по брачным сигналам.

Некоторые из генов-мишеней *Fru^M* исследовались уже давно, независимо от связи с геном *fruitless*, но в связи с мутациями, влияющими на различные параметры песни *D. melanogaster* (Gleason, 2005). К таким генам относятся, например, гены ионных каналов. Ген *sacophony* (*sac*), кодирующий $\alpha 1$ субъединицу кальциевого канала, был первым идентифицированным геном, влияющим на песню *D. melanogaster* (Schilcher, von, 1976). Этот ген влияет на многие параметры песни, но наиболее существенное влияние он оказывает на число циклов в пульсах (Kulkarni, Hall, 1987; Wheeler et al., 1989). К генам ионных каналов, влияющих на параметры песни, относят также гены *paralytic* (*para*) и *slowpoke* (*slo*) (Bernstein et al., 1992; Peixoto, Hall, 1998). Ген *para* кодирует потенциал-зависимый натриевый канал, экспрессирующийся в мозге и в глазах. Мутант по этому гену, чувствительный к повышению температуры, имеет повышенный интервал между пульсами песни. Ген *slo*, кодирующий кальций-активируемый калиевый канал, также влияет на несколько параметров пульсового компонента песни. Кроме того, недавно показано влияние этого гена на песню-жужжание у двух видов из группы *D. melanogaster* — *D. simulans* и *D. mauritiana* (Ding et al., 2016).

РАЗЛИЧИЯ В ПОВЕДЕНИИ УХАЖИВАНИЯ У РАЗНЫХ ВИДОВ ДРОЗОФИЛ

Ранее мы уже упомянули о различиях в поведении ухаживания у *D. yakuba*, *D. persimilis* и *D. ananassae* (Cande et al., 2014). Но даже если рассматри-

вать только виды, близкородственные *D. melanogaster*, различия в ритуале ухаживания также могут быть существенными. Например, если частота копуляций самок *D. melanogaster* практически не зависит от степени освещенности, то такие виды, как *D. simulans*, *D. mauritiana*, *D. sechellia*, *D. yakuba* и *D. erecta*, предпочитают спариваться при высокой освещенности (Sakai et al., 2002). Это свидетельствует о том, что у этих видов визуальные сигналы имеют большее значение при выборе полового партнера, чем у *D. melanogaster*. Роль визуальных сигналов может быть настолько сильной, что это сказывается на морфологических признаках. Например, из четырех видов группы *D. melanogaster*, встречающихся во Вьетнаме, один вид, *D. prolongata*, очень сильно отличается по морфологии от номинативного вида (рис. 10; Setoguchi et al., 2014). Самцы *D. prolongata* имеют очень длинные передние ноги (длиной с тело мухи), окрашенные в черные и белые полосы, а также крылья с темными пятнами. И ноги, и крылья активно используются во время ухаживания. В определенный момент брачного ритуала самец медленно поднимает передние ноги и поочередно водит ими перед самкой. Отведение крыла в сторону и вибрация крылом также осуществляются самцом в тот момент, когда он находится впереди самки, а не сзади, как у *D. melanogaster*. Таким образом, визуальные сигналы занимают большую долю от времени ухаживания у *D. prolongata* и, по-видимому, имеют решающее значение в выборе полового партнера. Кроме того, у *D. prolongata* описан еще один, очень специфический, элемент ухаживания: самец, находясь перед самкой (ориентация голова к голове), вытя-

гивает длинные передние конечности, хватается за брюшко самки и начинает трясти его. По-видимому, такая механическая стимуляция самки способствует повышению ее рецептивности и побуждает ее к копуляции. Примечательно, что в данном случае мы имеем пример настолько сильной дивергенции от базового репертуара ухаживания *D. melanogaster*, что нам даже трудно понять происхождение отдельных элементов ухаживания *D. prolongata*.

У другой группы дрозофил, группы *D. virilis*, брачный ритуал не столь экзотичен, как у *D. prolongata*, но существенно отличается от хорошо изученного ритуала *D. melanogaster*. В группе *D. virilis* несколько элементов ухаживания, как правило, совершаются одновременно, само ухаживание более продолжительно и представляет собой менее жесткую и стереотипную последовательность элементов, чем у *D. melanogaster* (Vedenina et al., 2013; Белкина и др., 2016). Например, самцы *D. melanogaster* вначале ощупывают брюшко самки передней парой ног, затем издают акустический сигнал, после чего лизуют брюшко самки, тогда как самцы *D. virilis* вначале долго ощупывают и лизуют брюшко самки, и только потом издают акустический сигнал (рис. 3). По-видимому, песня играет менее важную роль в конспецифическом распознавании у большинства видов *D. virilis*, тогда как большее значение имеет химическая коммуникация. В то же время в группе *D. virilis* поют не только самцы, но и самки, хотя роль акустических сигналов самки остается до сих пор не очень понятной (LaRue et al., 2015).

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Итак, на сегодняшний день получены многочисленные данные об организации поведения ухаживания *D. melanogaster*. Поведение ухаживания контролируется в первую очередь двумя генами, *fruitless* и *doublesex*, которые представляют собой альтернативно сплайсируемые гены. Но поскольку они являются генами транскрипционных факторов и регулируют экспрессию множества других генов, вряд ли *fruitless* и *doublesex* отвечают за важные эволюционные изменения в брачных сигналах, а следовательно их нельзя отнести к “hotspot” генам. Роль генов, регулируемых *fruitless* и *doublesex*, только начинают исследовать, и данных пока недостаточно, чтобы делать какие-либо выводы.

На сегодняшний день относительно хорошо исследованы химический канал связи на начальных этапах ухаживания *D. melanogaster*, а также акустический канал. Очевидно, что как летучие феромоны и углеводороды кутикулы, так и рецепторы, воспринимающие эти лиганды, могут

быстро меняться в процессе эволюции, что может быть причиной дивергенции видов. Ограниченное число нейронов-генераторов ритма песни также способствует быстрой эволюции паттерна акустического сигнала.

Быстрая эволюция брачных сигналов становится очевидной в результате сравнительного анализа поведения ухаживания у разных видов дрозофил. Даже у близкородственных видов роль сигналов одной модальности может быть различной, и, кроме того, могут появляться принципиально новые элементы.

В каких направлениях стоит развивать дальнейшие исследования брачного поведения дрозофил? С одной стороны, желательно исследовать роль генов-мишеней двух транскрипционных факторов (*fruitless* и *doublesex*) в этом поведении. В особенности необходимо обратить внимание на гены, контролирующие синаптическую передачу, работу ионных каналов и развитие нейронов (табл. 3). Эти исследования, несомненно, лучше проводить на *D. melanogaster*. С другой стороны, очень желательно было бы дальнейшее изучение сигналов ухаживания различной модальности. Например, роль визуальных сигналов практически не исследована, так как у *D. melanogaster* этот канал связи не имеет большого значения для успеха спаривания. В то же время у многих видов дрозофил (как, например, у *D. prolongata*) этот канал коммуникации занимает очень большую долю в поведении ухаживания. Также стоит обратить внимание на исследование роли химических сигналов, получаемых в процессе лизания; кроме того, имеется мало информации о рецепторах, задействованных в восприятии этих химических сигналов. У *D. melanogaster* лизание занимает очень незначительную долю брачного поведения и является заключительным этапом ухаживания. Но, например, в группе видов *D. virilis* лизание — очень длительный этап. Какие рецепторы самца активируются в процессе этого длительного лизания? Какие сигналы получает самка в процессе лизания? Это могут быть как химические, так и тактильные рецепторы и сигналы. Поскольку геном *D. virilis* полностью секвенирован (Gramates et al., 2017), а сам вид относится к синантропным видам, наподобие *D. melanogaster*, *D. virilis* постепенно становится удобным объектом для генетических и молекулярных исследований.

Выражаю большую благодарность К.Р. Сафиной (ИППИ РАН) за помощь в подготовке рукописи. Работа финансировалась из гранта РФФИ 14-50-00150.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белкина Е.Г., Лазебный О.Е., Веденина В.Ю., 2016. Роль акустических сигналов в поведении ухаживания *Drosophila virilis* // Изв. РАН. Сер. биол. № 6. С. 645–650.
- Веденина В.Ю., 2005. Акустическая коммуникация и половой отбор // Журн. общ. биологии. Т. 66. № 4. С. 336–345.
- Попов А.В., Савватеева-Попова Е.В., Камышев Н.Г., 2000. Особенности акустической коммуникации у плодовых мушек *Drosophila melanogaster* // Сенсорные системы. Т. 14. № 1. С. 60–74.
- Agrawal S., Safarik S., Dickinson M., 2014. The relative roles of vision and chemosensation in mate recognition of *Drosophila melanogaster* // J. Exp. Biol. V. 217. P. 2796–2805.
- Albert J.T., Gopfert M.C., 2015. Hearing in *Drosophila* // Curr. Opin. Neurobiol. V. 34. P. 79–85.
- Anand A., Vilella A., Ryner L.C., Carlo T., Goodwin S.F., Song H.-J., Gailey D.A., Morales A., Hall J.C., Baker B.S. et al., 2001. Molecular genetic dissection of the sex-specific and vital functions of the *Drosophila melanogaster* sex determination gene fruitless // Genetics. V. 158. P. 1569–1595.
- Andersson M.B., 1994. Sexual selection. Princeton: Princeton Univ. Press. 624 p.
- Baker B.S., Wolfner M.F., 1988. A molecular analysis of doublesex, a bifunctional gene that controls both male and female sexual differentiation in *Drosophila melanogaster* // Genes Dev. V. 2. P. 477–489.
- Bastock M., Manning A., 1955. The Courtship of *Drosophila melanogaster* // Behaviour. V. 8. P. 85–110.
- Bennet-Clark H.C., 1969. Pulse interval as a critical parameter in the courtship song of *Drosophila melanogaster* // Anim. Behav. V. 17. P. 755–759.
- Bennet-Clark H.C., Ewing A.W., 1967. Stimuli provided *Drosophila* by courtship of male *melanogaster* // Nature. V. 215. P. 669–671.
- Bennet-Clark H.C., Ewing A.W., 1970. The love song of the fruit fly // Scientific American. V. 223. P. 84–93.
- Bernstein A.S., Neumann E.K., Hall J.C., 1992. Temporal analysis of tone pulses within the courtship songs of two sibling *Drosophila* species, their interspecific hybrid, and behavioral mutants of *D. melanogaster* (Diptera: Drosophilidae) // J. Insect. Behav. V. 5. P. 15–36.
- Boerjan B., Tobback J., Loof A., De Schoofs L., Huybrechts R., 2011. Fruitless RNAi knockdown in males interferes with copulation success in *Schistocerca gregaria* // Insect Biochem. Mol. Biol. V. 41. P. 340–347.
- Bray S., Amrein H., 2003. A putative *Drosophila* pheromone receptor expressed in male-specific taste neurons is required for efficient courtship // Neuron. V. 39. P. 1019–1029.
- Cande J., Stern D.L., Morita T., Prud'homme B., Gompel N., 2014. Looking under the lamp post: neither fruitless nor doublesex has evolved to generate divergent male courtship in *Drosophila* // Cell Rep. V. 8. P. 363–370.
- Carroll S.B., 2005. Evolution at two levels: On genes and form // PLOS Biol. V. 3 (7). e245.
- Chothia C., Gough J., Vogel C., Teichmann S.A., 2003. Evolution of the protein repertoire // Science. V. 300. P. 1701–1703.
- Clowney, Iguchi S., Bussell J., Scheer E., Ruta V., 2015. Multimodal chemosensory circuits controlling male courtship in *Drosophila* // Neuron. V. 87. P. 1036–1049.
- Clynen E., Ciudad L., Belles X., Piulachs M.D., 2011. Conservation of fruitless' role as master regulator of male courtship behaviour from cockroaches to flies // Dev. Genes Evol. V. 221. P. 43–48.
- Coen P., Clemens J., Weinstein A., Pacheco D., Deng Y., Murthy M., 2014. Dynamic sensory cues shape song structure in *Drosophila* // Nature. V. 507. P. 233–237.
- Dalton J.E., Fear J.M., Knott S., Baker B.S., McIntyre L.M., Arbeitman M.N., 2013. Male specific fruitless isoforms have different regulatory roles conferred by distinct zinc finger DNA binding domains // BMC Genomics. V. 14. Article 659.
- Datta S.R., Vasconcelos M.L., Ruta V., Luo S., Wong A., Demir E., et al., 2008. The *Drosophila* pheromone cVA activates a sexually dimorphic neural circuit // Nature. V. 452. P. 473–477.
- Depetris-Chauvin A., Galagovsky D., Grosjean Y., 2015. Chemicals and chemoreceptors: ecologically relevant signals driving behavior in *Drosophila* // Front. Ecol. Evol. V. 3. Article 41.
- Ewing A., Bennet-Clark H.C., 1968. The courtship songs of *Drosophila* // Behaviour. V. 31. P. 288–301.
- Fabre C.C.G., Hedwig B., Conduit G., Lawrence P.A., Goodwin S.F., Casal J., 2012. Substrate-borne vibratory communication during courtship in *Drosophila melanogaster* // Curr. Biol. V. 22. P. 2180–2185.
- Fernández M.P., Kravitz E.A., 2013. Aggression and courtship in *Drosophila*: pheromonal communication and sex recognition // J. Comp. Physiol. V. 199. P. 1065–1076.
- Gailey D.A., Billeter J.-C., Liu J.H., Bauzon F., Allendorfer J.B., Goodwin S.F., 2006. Functional conservation of the fruitless male sex-determination gene across 250 Myr of insect evolution // Mol. Biol. Evol. V. 23. P. 633–643.
- Gleason J.M., 2005. Mutations and natural genetic variation in the courtship song of *Drosophila* // Behav. Genet. V. 35. P. 265–277.
- Gomez-Diaz C., Benton R., 2013. The joy of sex pheromones // EMBO Rep. V. 14. P. 874–883.
- Goodwin S.F., Taylor B.J., Vilella A., Foss M., Ryner L.C., Baker B.S., Hall J.C., 2000. Aberrant splicing and altered spatial expression patterns in fruitless mutants of *Drosophila melanogaster* // Genetics. V. 154. P. 725–745.
- Gramates L.S., Marygold S.J., dos Santos G., Urbano J.-M., Antonazzo G. et al., 2017. FlyBase at 25: looking to the future // Nucleic Acids Res. V. 45(D1). P. D663–D671.
- Graveley B.R., 2001. Alternative splicing: increasing diversity in the proteomic world // Trends in Genetics. V. 17. P. 100–107.
- Greenspan R.J., Ferveur J.F., 2000. Courtship in *Drosophila* // Annu. Rev. Genet. V. 34. P. 205–232.
- Grosjean Y., Rytz R., Farine J.-P., Abuin L., Cortot J., Jعفرis G.S. et al., 2011. An olfactory receptor for food-derived odours promotes male courtship in *Drosophila* // Nature. V. 478. P. 236–240.
- Hedwig B., 2000. Control of cricket stridulation by a command neuron: efficacy depends on the behavioral state // J. Neurophysiol. V. 83. P. 712–722.

- Innan H., Kondrashov F., 2010. The evolution of gene duplications: classifying and distinguishing between models // *Nature Reviews Genetics*. V. 11. P. 97–108.
- Ito H., Fujitani K., Usui K., Shimizu-Nishikawa K., Tanaka S., Yamamoto D., 1996. Sexual orientation in *Drosophila* is altered by the satori mutation in the sex-determination gene fruitless that encodes a zinc finger protein with a BTB domain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 93. P. 9687–9692.
- Kallman B., Kim H., Scott K., 2015. Excitation and inhibition onto central courtship neurons biases *Drosophila* mate choice // *eLife*. V. 4. e11188.
- Kamikouchi A., Inagaki H.K., Effertz T., Hendrich O., Fiala A., Goepfert M.C., Ito K., 2009. The neural basis of *Drosophila* gravity sensing and hearing // *Nature*. V. 458. P. 165–171.
- Kimura K., Sato C., Yamamoto K., Yamamoto D., 2015. From the back or front: the courtship position is a matter of smell and sight in *Drosophila melanogaster* males // *J. Neurogenet*. V. 29. P. 18–22.
- Koganezawa M., Haba D., Matsuo T., Yamamoto D., 2010. The shaping of male courtship posture by lateralized gustatory inputs to male-specific interneurons // *Curr. Biol*. V. 20. P. 1–8.
- Koh T.-W., He Z., Gorur-Shandilya S., Menuz K., Larter N.K., Stewart S. et al., 2014. The *Drosophila* IR20a clade of ionotropic receptors are candidate taste and pheromone receptors // *Neuron*. V. 83. P. 850–865.
- Kohatsu S., Koganezawa M., Yamamoto D., 2011. Female contact activates male-specific interneurons that trigger stereotypic courtship behavior in *Drosophila* // *Neuron*. V. 69. P. 498–508.
- Kohl J., Huovalia P., Jefferis G.S., 2015. Pheromone processing in *Drosophila* // *Curr. Opin. Neurobiol*. V. 34. P. 149–157.
- Kondoh Y., Kaneshiro K.Y., Kimura K., Yamamoto D., 2003. Evolution of sexual dimorphism in the olfactory brain of Hawaiian *Drosophila* // *Proc. Biol. Sci*. V. 270. P. 1005–1013.
- Kowalski S., Aubin T., Martin J.-R., 2004. Courtship song in *Drosophila melanogaster*: a differential effect on male–female locomotor activity // *Canad. J. Zool*. V. 82(8). P. 1258–1266.
- Kulkarni S.J., Hall J.C., 1987. Behavioral and cytogenetic analysis of the cacophony courtship song mutant and interacting genetic variants in *Drosophila melanogaster* // *Genetics*. V. 115. P. 461–475.
- Kurtovic A., Widmer A., Dickson B.J., 2007. A single class of olfactory neurons mediates behavioural responses to a *Drosophila* sex pheromone // *Nature*. V. 446. P. 542–546.
- LaRue K.M., Clemens J., Berman G.J., Murthy M., 2015. Acoustic duetting in *Drosophila virilis* relies on the integration of auditory and tactile signals // *eLife*. V. 4. e07277.
- Lasbleiz C., Ferveur J.-F., Everaerts C., 2006. Courtship behaviour of *Drosophila melanogaster* revisited // *Anim. Behav*. V. 72. P. 1001–1012.
- Lehnert B.P., Baker A.E., Gaudry Q., Chiang A.-S., Wilson R.I., 2013. Distinct roles of TRP channels in auditory transduction and amplification in *Drosophila* // *Neuron*. V. 77. P. 115–128.
- Liu T., Starostina E., Vijayan V., Pikielny C.W., 2012. Two *Drosophila* DEG/ENaC channel subunits have distinct functions in gustatory neurons that activate male courtship // *J. Neurosci*. V. 32. P. 11879–11889.
- Long M., Betrán E., Thornton K., Wang W., 2003. The origin of new genes: glimpses from the young and old // *Nature Reviews Genetics*. V. 4. P. 865–875.
- Lu B., La Mora A., Sun Y., Welsh M.J., Ben-Shahar Y., 2012. ppk23-Dependent chemosensory functions contribute to courtship behavior in *Drosophila melanogaster* // *PLoS Genet*. V. 8. e1002587.
- Lynch M., O'Hely M., Walsh B., Force A., 2001. The probability of preservation of a newly arisen gene duplicate // *Genetics*. V. 159m P. 1789–1804.
- Manoli D.S., Foss M., Villella A., Taylor B.J., Hall J.C., Baker B.S., 2005. Male-specific fruitless specifies the neural substrates of *Drosophila* courtship behaviour // *Nature*. V. 436. P. 395–400.
- Miyamoto T., Amrein H., 2008. Suppression of male courtship by a *Drosophila* pheromone receptor // *Nat. Neurosci*. V. 11. P. 874–876.
- Moon S.J., Lee Y., Jiao Y., Montell C., 2009. A *Drosophila* gustatory receptor essential for aversive taste and inhibiting male-to-male courtship // *Curr. Biol*. V. 19. P. 1623–1627.
- Neville M.C., Nojima T., Ashley E., Parker D.J., Walker J., Southall T., Sande B., Van de, Marques A.C., Fischer B., Brand A.H. et al., 2014. Male-specific fruitless isoforms target neurodevelopmental genes to specify a sexually dimorphic nervous system // *Curr. Biol*. V. 24. P. 229–241.
- O'Dell K.M.C., 2003. The voyeurs' guide to *Drosophila melanogaster* courtship // *Behavioural Processes*. V. 64. P. 211–223.
- Parker D.J., Gardiner A., Neville M.C., Ritchie M.G., Goodwin S.F., 2014. The evolution of novelty in conserved genes; evidence of positive selection in the *Drosophila fruitless* gene is localised to alternatively spliced exons // *Heredity*. V. 112. P. 300–306.
- Peixoto A.A., Hall J.C., 1998. Analysis of temperature-sensitive mutants reveals new genes involved in the courtship song of *Drosophila* // *Genetics*. V. 148. P. 827–838.
- Philipsborn A.C., von, Liu T., Yu J.Y., Masser C., Bidaye S.S., Dickson B.J., 2011. Neuronal control of *Drosophila* courtship song // *Neuron*. V. 69. P. 509–522.
- Rideout E.J., Billeter J.-C., Goodwin S.F., 2007. The sex-determination genes fruitless and doublesex specify a neural substrate required for courtship song // *Curr. Biol*. V. 17. P. 1473–1478.
- Rideout E., Dornan A., Neville M., Eadie S., Goodwin S., 2010. Control of sexual differentiation and behavior by the doublesex gene in *Drosophila melanogaster* // *Nature Neurosci*. V. 13. P. 458–466.
- Robinett C.C., Vaughan A.G., Knapp J., Baker B.S., 2010. Sex and the single cell. II. There is a time and place for sex // *PLoS Biol*. V. 8. e1000365.
- Ruta V., Datta S.R., Vasconcelos M.L., Freeland J., Looger L.L., Axel R. et al., 2010. A dimorphic pheromone circuit in *Drosophila* from sensory input to descending output // *Nature*. V. 468. P. 686–690.
- Ryner L.C., Goodwin S.F., Castrillon D.H., Anand A., Villella A., Baker B.S., Hall J.C., Taylor B.J., Wasserman

- S.A., 1996. Control of male sexual behavior and sexual orientation in *Drosophila* by the fruitless gene // *Cell*. V. 87. P. 1079–1089.
- Sakai T., Isono K., Tomaru M., Fukatami A., Oguma Y., 2002. Light wavelength dependency of mating activity in the *Drosophila melanogaster* species subgroup // *Genes Genet. Syst.* V. 77. P. 187–195.
- Salvemini M., Polito C., Saccone G., 2010. *Fruitless* alternative splicing and sex behaviour in insects: an ancient and unforgettable love story? // *J. Genetics*. V. 89. P. 287–299.
- Salvemini M., Robertson M., Aronson B., Atkinson P., Polito L.C., Saccone G., 2009. *Ceratitis capitata transformer-2* gene is required to establish and maintain the autoregulation of *Cctra*, the master gene for female sex determination // *Int. J. Dev. Biol.* V. 53. P. 109–120.
- Salvemini M., D'Amato R., Petrella V., Aceto S., Nimmo D., Neira M., Alpey L., Polito L.C., Saccone G., 2013. The orthologue of the fruitfly sex behaviour gene *fruitless* in the mosquito *Aedes aegypti*: Evolution of genomic organisation and alternative splicing // *PLoS ONE*. V. 8(2). e48554.
- Sanders L.E., Arbeitman M.N., 2008. Doublesex establishes sexual dimorphism in the *Drosophila* central nervous system in an isoform-dependent manner by directing cell number // *Dev. Biol.* V. 320. P. 378–390.
- Schilcher F., von, 1976. The role of auditory stimuli in the courtship of *Drosophila melanogaster* // *Anim. Behav.* V. 24. P. 18–26.
- Setoguchi S., Takamori H., Aotsuka T., Sese J., Ishikawa Y., Matsuo T., 2014. Sexual dimorphism and courtship behavior in *Drosophila prolongata* // *J. Ethol.* V. 32. P. 91–102.
- Shirangi T.R., Stern D.L., Truman J.W., 2013. Motor control of *Drosophila* courtship song // *Cell Rep.* V. 5. P. 678–686.
- Shirangi T.R., Wong A.M., Truman J.W., Stern D.L., 2016. Doublesex regulates the connectivity of a neural circuit controlling *Drosophila* male courtship song // *Dev. Cell*. V. 37. P. 533–544.
- Shorey H.H., 1962. Nature of the sound produced by *Drosophila melanogaster* during courtship // *Science*. V. 137. P. 677–678.
- Sobrinho I.S., Brito R.A., de, 2010. Evidence for positive selection in the gene *fruitless* in *Anastrepha* fruit flies // *BMC Evolutionary Biology*. V. 10. Article 293.
- Stern D.L., 2000. Perspective: evolutionary developmental biology and the problem of variation // *Evolution*. V. 54. P. 1079–1091.
- Stern D.L., Orgogozo V., 2008. The loci of evolution: how predictable is genetic evolution? // *Evolution*. V. 62. P. 2155–2177.
- Stockinger P., Kvitsiani D., Rotkopf S., Tirián L., Dickson B.J., 2005. Neural circuitry that governs *Drosophila* male courtship behavior // *Cell*. V. 121. P. 795–807.
- Sturtevant A.H., 1915. Experiments in sexual recognition and the problems of sexual selection in *Drosophila* // *Anim. Behav.* V. 5. P. 351–366.
- Talavera D., Vogel C., Orozco M., Teichmann S.A., Cruz X., de la, 2007. The (in)dependence of alternative splicing and gene duplication // *PLoS Comput. Biol.* V. 3(3). e33.
- Thistle R., Cameron P., Ghorayshi A., Dennison L., Scott K., 2012. Contact chemoreceptors mediate male–male repulsion male–female attraction during *Drosophila* courtship // *Cell*. V. 149. P. 1140–1151.
- Toda H., Zhao X., Dickson B.J., 2012. The *Drosophila* female aphrodisiac pheromone activates ppk23(+) sensory neurons to elicit male courtship behavior // *Cell Rep.* V. 1. P. 599–607.
- Tootoonian S., Coen P., Kawai R., Murthy M., 2012. Neural representations of courtship song in the *Drosophila* brain. // *J. Neurosci.* V. 32. P. 787–798.
- Ustinova J., Mayer F., 2006. Alternative starts of transcription, several paralogues, and almost-fixed interspecific differences of the gene *fruitless* in a hemimetabolous insect // *J. Mol. Evol.* V. 63. P. 788–800.
- Van der Goes van Naters W., Carlson J.R., 2007. Receptors and neurons for fly odors in *Drosophila* // *Curr. Biol.* V. 17. P. 606–612.
- Vaughan A.G., Zhou C., Manoli D.S., Baker B.S., 2014. Neural pathways for the detection and discrimination of conspecific song in *D. melanogaster* // *Curr. Biol.* V. 24. P. 1039–1049.
- Vedenina V.Y., Ivanova T.I., Lazebny O.E., 2013. Analysis of courtship behaviour in closely related species of *Drosophila virilis* group: a new approach arises new questions // *J. Insect Behav.* V. 26. P. 402–415.
- Vernes S.C., 2014. Genome wide identification of *Fruitless* targets suggests a role in upregulating genes important for neural circuit formation // *Sci. Rep.* V. 4. Article 4412.
- Vijayan V., Thistle R., Liu T., Starostina E., Pikielny C.W., 2014. *Drosophila* pheromone-sensing neurons expressing the ppk25 ion channel sub-unit stimulate male courtship and female receptivity // *PLoS Genet.* V. 10. e1004238.
- Villella A., Gailey D.A., Berwald B., Ohshima S., Barnes P.T., Hall J.C., 1997. Extended reproductive roles of the *fruitless* gene in *Drosophila melanogaster* revealed by behavioral analysis of new fru mutants // *Genetics*. V. 147. P. 1107–1130.
- Wang L., Han X., Mehren J., Hiroi M., Billeter J.-C., Miyamoto T. et al., 2011. Hierarchical chemosensory regulation of male–male social interactions in *Drosophila* // *Nat. Neurosci.* V. 14. P. 757–762.
- Wheeler C.J., Kulkarni S.J., Gailey D.A., Hall J.C., 1989. Spectral analysis of courtship songs in behavioral mutants of *Drosophila melanogaster* // *Behav. Genet.* V. 19. P. 503–528.
- Yamamoto D., Koganezawa M., 2013. Genes and circuits of courtship behaviour in *Drosophila* males // *Nat. Rev. Neurosci.* V. 14. P. 681–692.
- Yew J.Y., Dreisewerd K., Lufmann H., Mühling J., Pohlentz G., Kravitz E.A. et al., 2009. A new male sex pheromone and novel cuticular cues for chemical communication in *Drosophila* // *Curr. Biol.* V. 19. P. 1245–1254.
- Yu J., Kanai M., Demir E., Jefferis G., Dickson B., 2010. Cellular organization of the neural circuit that drives *Drosophila* courtship behavior // *Curr. Biol.* V. 20. P. 1602–1614.
- Zhou C., Franconville R., Vaughan A.G., Robinett C.C., Jayaraman V., Baker B.S., 2015. Central neural circuitry mediating courtship song perception in male *Drosophila* // *eLife*. V. 4. e08477.

Evolution of courtship behavior in *Drosophila*: From genes to behavioral programs**V. Yu. Vedenina[#]**

A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, RAS, 127051 Moscow, Bolshoy Karetny per., 19, Russia
#e-mail: vedenin@iitp.ru

In this review, I summarize a contemporary knowledge on genetics and physiology of multimodal courtship behavior in *Drosophila melanogaster*. First, I discuss genes that control courtship behavior in *D. melanogaster*, paying main attention to gene *fruitless*, an alternatively spliced transcription factor. Second, I consider receptors and interneurons involved in the perception of chemical and acoustic signals, as well as the neurons participating in song generation. Third, I compare courtship behavior in different species of *Drosophila*, and emphasize the differences in this behavior between the species. Finally, I discuss the perspectives of further studies on the mechanisms of courtship evolution in *D. melanogaster* and other species of *Drosophila*.