



УДК 575.224

EDN GAVMJC

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-72-82>

## О влиянии мутации *white* на обучение и память у дрозофилы при действии теплового шока

Е. А. Никитина <sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

### Сведения об авторе

Екатерина Александровна Никитина, SPIN-код: [7844-8621](#), Scopus AuthorID: [56603106300](#), ResearcherID: [L-5761-2014](#), ORCID: [0000-0003-1897-8392](#), e-mail: [21074@mail.ru](mailto:21074@mail.ru)

**Для цитирования:** Никитина, Е. А. (2024) О влиянии мутации *white* на обучение и память у дрозофилы при действии теплового шока. *Интегративная физиология*, т. 5, № 1, с. 72–82. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-72-82>  
EDN GAVMJC

**Получена** 17 января 2024; прошла рецензирование 16 февраля 2024; принята 17 февраля 2024.

**Финансирование:** Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№1021062411629-7-3.1.4).

**Права:** © Е. А. Никитина (2024). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** С 1910 года генетические исследования с привлечением мутанта *white Drosophila melanogaster* сыграли фундаментальную роль в современной биологии. Бурное развитие такие эксперименты получили после разработки методов трансформации зародышевой линии, позволивших создавать трансгенные линии дрозофилы, что существенно расширило возможности исследования многих биологических процессов, в том числе и поведения. Ген *white* характеризуется плейотропным действием, затрагивающим не только зрение, но и другие важные аспекты жизнедеятельности, включая различные формы поведения, обучения и памяти. Сопоставляя результаты наших предыдущих работ, направленных на изучение способности к обучению и формированию памяти у мутанта *w<sup>1118</sup>* в интактном контроле и при действии теплового шока на имаго, с настоящей работой, нацеленной на анализ влияния на эти процессы стадийспецифичных температурных воздействий, можно констатировать сохранность процессов обучения и памяти у мутанта *w<sup>1118</sup>* как в интактном контроле, так и при действии теплового шока на различных стадиях онтогенеза в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания. Это важно учитывать при выборе методических подходов при планировании поведенческих экспериментов с привлечением трансгенных линий на генетическом фоне *white*.

**Ключевые слова:** дрозофила, мутация *white*, обучение, память, тепловой шок, условно-рефлекторное подавление ухаживания, грибовидные тела, центральный комплекс

# The effect of the *white* mutation on learning and memory in *Drosophila* under heat shock

E. A. Nikitina <sup>1,2</sup><sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika River Emb., Saint Petersburg 191186, Russia**Author**Ekaterina A. Nikitina, SPIN: [7844-8621](#), Scopus AuthorID: [56603106300](#), ResearcherID: [L-5761-2014](#), ORCID: [0000-0003-1897-8392](#), e-mail: [21074@mail.ru](mailto:21074@mail.ru)**For citation:** Nikitina, E. A. (2024) The effect of the *white* mutation on learning and memory in *Drosophila* under heat shock. *Integrative Physiology*, vol. 5, no. 1, pp. 72–82. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2024-5-1-72-82> EDN [GAVMJC](#)**Received** 17 January 2024; reviewed 16 February 2024; accepted 17 February 2024.**Funding:** The study was supported by the State funding allocated to the Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences (№1021062411629-7-3.1.4).**Copyright:** © E. A. Nikitina (2024). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

**Abstract.** Since 1910, genetic research involving the mutant *white Drosophila melanogaster* has played a fundamental role in modern biology. Such experiments rapidly followed the emergence of germline transformation methods, which made it possible to create transgenic *Drosophila* strains, which significantly expanded the possibilities for studying many biological processes, including behavior. The *white* gene is characterized by pleiotropic action affecting not only vision, but also other important aspects of life, among them various forms of behavior, learning and memory. By comparing the results of our previous work, aimed at studying the learning ability and memory formation in mutant *w<sup>118</sup>* in the intact control and under heat shock in adults, with the findings of the present work, aimed at analyzing the influence of stage-specific temperature effects on these processes, we can state the retention of learning and memory processes in the mutant *w<sup>118</sup>* both in the intact control and under heat shock at various stages of ontogenesis in the conditioned courtship suppression paradigm. This should be factored into the choice of methodological approaches when planning behavioral experiments involving transgenic strains against a *white* genetic background.

**Keywords:** *Drosophila*, *white* mutation, learning, memory, heat shock, conditioned courtship suppression, mushroom bodies, central complex

Белый цвет — разрешение, бегство и освобождение,  
белый — это чистая доска, разрешение проблем и новое начало.

Макс Люшер

## Введение

Одной из ключевых вех современной генетики можно по праву считать 1910 год, когда Томас Хант Морган ввел в генетическую практику мутанта *white Drosophila melanogaster* (Morgan 1910). В последующие 100 лет эта мутантная линия дрозофилы стала одним из самых полезных инструментов для развития генетики. Новая страница была открыта в 1982 году, когда разработка методов трансформации зародышевой линии (Rubin, Spradling 1982) повлекла за собой создание несметного количества трансгенных линий дрозофилы, позволивших существенно расширить генетические исследования многих биологических процессов, в том числе и поведения. В основе данной технологии преимущественно лежит использование эмбрионов,

несущих мутацию *white*, для конструирования трансгенных линий мух (Johnston 2013).

Однако хорошо известно, что ген *white* вовлечен в нейрональный контроль различных форм поведения. Это обусловлено участием продукта гена *white* — трансмембранного ABC-переносчика — в транспорте не только 3-гидроксикинурина (предшественника глазного пигмента оммохрома), но и биоаминов, нейромедиаторов, промежуточных продуктов метаболизма, вторичных посредников (Bogusz et al. 2008; Evans et al. 2008). Кроме канонической роли в пигментации глаз *white* является геном домашнего хозяйства в центральной нервной системе (Xiao, Robertson 2017).

Имеются многочисленные литературные данные об особенностях протекания поведенческих реакций у мутанта *white*. Так, различные

мутантные линии по локусу *white* демонстрировали разные уровни локомоторной активности (Kostenko, Vorob'eva 2012). Оригинальные данные получены при изучении агрессивности мутантов *white*. Для мутантных самцов, несущих нулевую аллель  $w^{1118}$ , характерен резко сниженный уровень агрессии (Hoyer et al. 2008).

В контексте нашего исследования особый интерес вызывают описанные у этого мутанта изменения поведения ухаживания и способности к обучению. Уместно вспомнить Альфреда Стёртеванта, указывавшего в 1915 году, что самцы *white* менее успешны в ухаживании за самками по сравнению с диким типом (Sturtevant 1915). Но за прошедшее столетие однозначной картины вовлеченности этого гена в реализацию когнитивных процессов у дрозофилы так и не сформировалось. Проведенный Костенко анализ полового поведения выявил связь интенсивности пигментации различных мутантных линий по локусу *white* с активностью поведения ухаживания (Kostenko 2017). Ранее же было показано, что у самцов  $w^{1118}$  активность ухаживания снижена по сравнению с диким типом. Однако это наблюдали только при дневном свете, но не в темноте (Krstic et al. 2013). Различные ученые показали нарушения обучения и памяти у мутанта  $w^{1118}$  с использованием разных исследовательских парадигм. Так, выявлено нарушение оперантного пространственного обучения и памяти (Sitaraman et al. 2008), ольфакторного ассоциативного обучения с негативным подкреплением электрошоком (Myers et al. 2021). Но при этом в каждом конкретном исследовании авторы объясняли результаты изменением уровня различных молекул: серотонина (Krstic et al. 2013; Sitaraman et al. 2008), холестерина (Myers et al. 2021), допамина (van Swinderen, Andretic 2011).

Это натолкнуло нас на закономерный вопрос: является ли влияние мутации *white* на обучение и память дрозофилы универсальным и при использовании других исследовательских парадигм или же эти эффекты обусловлены спецификой конкретных методик? Мы обратились к методике условно-рефлекторного подавления ухаживания, характеризующейся естественностью и физиологичностью, в отличие от метода обучения с негативным подкреплением электрошоком (Zhuravlev et al. 2015). Проведенное исследование показало, что мутант  $w^{1118}$  способен к обучению при различном режиме тренировок (30 мин и 5 часов) и характеризуется нормальным протеканием процессов как среднесрочной, так и долгосрочной памяти (Nikitina 2023). Возможно, так происходит только в интактном контроле, а действие стресса

будет приводить к нарушению когнитивных процессов? Ведь известно, что данный мутант чувствителен к различным видам стресса (голод, обогащенная сахаром диета, воздействие перекисью водорода) (Ferreiro et al. 2018). Однако в том же исследовании было установлено, что и при действии теплового шока (ТШ) у мутанта  $w^{1118}$  процессы обучения, среднесрочной и долгосрочной памяти остаются сохранными (Nikitina 2023). И еще один вопрос требовал разрешения: существует ли онтогенетический аспект влияния мутации *white* на процессы обучения и памяти?

Таким образом, цель данной работы состояла в оценке роли мутации  $w^{1118}$  дрозофилы в обучении и формировании памяти в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания при действии теплового шока на разных стадиях онтогенеза.

## Материал и методы

### Линии дрозофилы

Работа проведена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Использовали следующие линии *Drosophila melanogaster*:

1. *Canton S (CS)* — линия дикого типа; темно-красный цвет глаз.
2. *white<sup>1118</sup> ( $w^{1118}$ )* — мутантная линия, несущая частичную делецию локуса *white* (X: 3B6-3B6); отсутствие глазных пигментов, белый цвет глаз.

Развитие мух обеих линий проходило в стаканчиках объемом 160 мл на стандартной изюмно-дрожжевой среде при  $+25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , 60% влажности и свето-темновом цикле 12 : 12 ч.

### Воздействие тепловым шоком

Тепловое воздействие проводили в водяном термостате GFL 1086 (GFL, Германия) при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Температурное воздействие проводили на разных стадиях развития (рис. 1):

1. На стадии самцов-имаго, которых помещали в термостат в предварительно прогретых пробирках, погруженных в воду. Тепловой шок (ТШ) осуществляли за один час до проведения поведенческого эксперимента.
2. На стадии личинок первого возраста. Помещали личинок в предварительно прогретые пробирки на влажную фильтровальную бумагу. После воздействия личинок помещали в пробирки с изюмно-дрожжевой средой, где они завершали развитие при температуре  $+25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

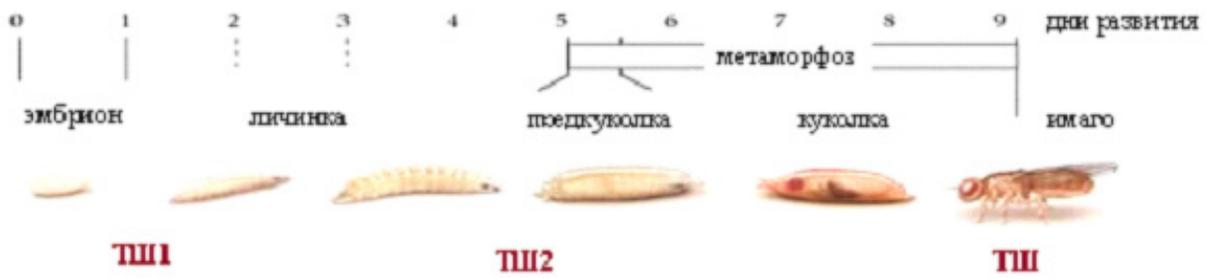


Рис. 1. Схема температурного воздействия на разных стадиях развития дрозофилы. ТШ — тепловой шок на стадии самцов-имаго; ТШ1 — тепловой шок на стадии личинок первого возраста; ТШ2 — тепловой шок на стадии предкуколки

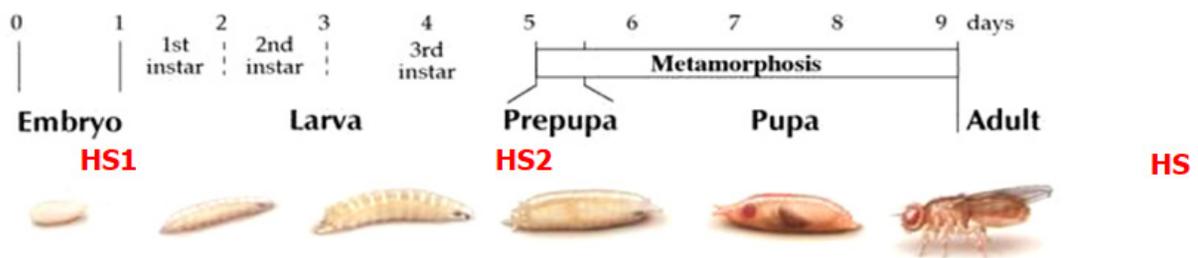


Fig. 1. Scheme of temperature impact at different stages of *Drosophila* development. HS — heat shock in adult males; HS1 — heat shock in first-instar larvae; HS2 — heat shock in prepupae

3. На стадии предкуколки. Воздействие проводили аналогично.

Во всех вариантах опыта использовали интактный контроль (Nikitina et al. 2003b).

### Оценка способности к обучению и формированию памяти

Для поведенческих опытов использовали самцов дрозофилы в возрасте пяти суток, которых собирали без эфирного наркоза и содержали индивидуально на изюмно-дрожжевой среде. В качестве объектов уходаживания использовали оплодотворенных за сутки до опыта самок линии *CS* в возрасте пяти суток. Тренировку и тестирование проводили в экспериментальных камерах из оргстекла (диаметр — 15 мм, высота — 5 мм).

Для оценки способности к обучению и формированию среднесрочной памяти (ССП) самцов дрозофилы применяли методику условно-рефлекторного подавления уходаживания (УРПУ) (Kamyshev et al. 1999). Для выработки условно-рефлекторного подавления уходаживания (тренировки) пятисуточного самца исследуемой линии, не имеющего опыта полового поведения, помещали вместе с оплодотворенной пятисуточной самкой *CS* в экспериментальную камеру на 30 мин. Память тестировали через разные интервалы времени после

тренировки: 0 и 3 ч. В качестве контроля использовали самцов, не имеющих опыта полового поведения. Этограмму поведения самца регистрировали в течение 300 с, фиксируя время начала отдельных элементов уходаживания (ориентация и преследование, вибрация, лизание, попытка копуляции), а также время исполнения элементов, несвязанных с уходаживанием (побежка, прининг, покой). Регистрацию начинали через 45 с после помещения мухи в камеру. В каждой группе (контрольной, сразу после тренировки и через определенные интервалы времени после тренировки) тестировали не менее 20 пар мух.

Для каждого самца вычисляли индекс уходаживания (ИУ), т. е. время уходаживания самца за самкой, выраженное в процентах от общего времени наблюдения. Для количественной оценки результатов обучения вычисляли индекс обучения (ИО) по формуле:

$$\text{ИО} = \left[ \frac{(\text{ИУ}_H - \text{ИУ}_T)}{\text{ИУ}_H} \right] \times 100\% = (1 - \text{ИУ}_T / \text{ИУ}_H) \times 100\%$$

где  $\text{ИУ}_H$  и  $\text{ИУ}_T$  — средние индексы уходаживания для независимых выборок самцов, не имеющих опыта полового поведения, и самцов, прошедших тренировку (Kamyshev et al. 1999; Sokal, Rohlf 1995).

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи рандомизационного анализа ( $\alpha_r < 0,05$ ).

## Результаты

Линия дикого типа *CS* в интактном контроле оказалась способной к обучению, о чем свидетельствует выработка УРПУ. Через три часа ИО сохранялся на уровне, достигнутом сразу после окончания тренировки, что говорит о нормальном формировании процессов ССП (рис. 2А). Это вполне согласуется с нашими предыдущими работами (Nikitina 2023; Nikitina et al. 2021). Также подтверждают полученные ранее результаты (Savvateeva-Popova et al. 2007; 2008) данные по оценке способности к обучению и формированию ССП при воздействии ТШ на стадии самцов-имаго: данное воздействие не оказывало влияния на процессы обучения и ССП у линии *CS*. ИО сразу после тренировки и через три часа после нее были сопоставимы с таковыми в интактном контроле (рис. 2В).

Обратимся к анализу способности к обучению и формированию ССП у линии дикого типа *CS* при воздействии ТШ в онтогенезе — на стадии личинки I возраста (рис. 2С) и предкуколки (рис. 2D). Однако и эти варианты температурного воздействия не нарушают протекание исследуемых когнитивных процессов у данной линии, что также находится в русле наших предыдущих исследований (Nikitina et al. 2003b; 2012; 2014; Zhuravlev et al. 2022).

Таким образом, у линии дикого типа *CS* не выявлено дефектов обучения и ССП ни в норме, ни в условиях стресса независимо от варианта воздействия. Следует упомянуть, что индексы ухаживания наивных (не имеющих опыта полового поведения) самцов *CS* во всех четырех вариантах эксперимента не отличаются и характеризуются высокими значениями, что вполне ожидаемо, т. к. для мух дикого типа свойственен значительный уровень активности полового поведения.

У мутанта *w<sup>1118</sup>* в интактном контроле также происходила выработка УРПУ, что говорит о способности к обучению. ИО на протяжении трех часов сохранялся на уровне, наблюдаемом сразу после тренировки, не отличаясь от показателей линии дикого типа (рис. 3А). Это служит еще одним убедительным подтверждением отсутствия нарушений обучения и ССП у данного мутанта, недавно продемонстрированного нами (Zatsepina et al. 2021; 2022). Тепловой шок на стадии самцов-имаго также не вызывал дефектов обучения и памяти, ИО сразу

после тренировки и через три часа после нее были сопоставимы с таковыми в интактном контроле (рис. 3В). Межлинейных различий с линией *CS* также не наблюдали.

Переходя к ключевому вопросу данного исследования — влиянию ТШ на разных стадиях онтогенеза на реализацию когнитивных процессов у мутанта *w<sup>1118</sup>* — можно констатировать, что, как и у линии дикого типа *CS*, температурное воздействие ни на стадии личинки первого возраста (рис. 3С), ни на стадии предкуколки (рис. 3D) не приводит к нарушениям обучения и ССП.

Отдельно нужно остановиться на уровне ухаживания мутанта *w<sup>1118</sup>*. Как видно на рисунке 3, ИУ во всех вариантах эксперимента достоверно ниже таковых индексов линии дикого типа *CS*. Очевидно, это обусловлено нарушениями зрения, связанными с дефектами синтеза глазных пигментов. Однако ИУ при различных вариантах температурного воздействия не отличаются друг от друга и от интактного контроля. Это важно учитывать в контексте исследования, направленного на выяснение роли мутации *w<sup>1118</sup>* в обучении и формировании памяти при действии ТШ на разных стадиях онтогенеза.

Подводя итог описанию результатов экспериментов, следует подчеркнуть, что обе линии (*CS* и *w<sup>1118</sup>*) демонстрируют способность к обучению и формированию среднесрочной памяти. При этом ТШ на разных стадиях онтогенеза не влияет на обучение и формирование памяти у исследуемых линий, что для мутанта *w<sup>1118</sup>* показано впервые.

## Обсуждение

Нарушения памяти могут быть вызваны не только функциональными, но и структурными повреждениями мозга. Возникает вопрос: с какими структурами мозга может быть связано нарушение когнитивных процессов у дрозофилы? Реализация различных форм поведения у дрозофилы зависит главным образом от работы центральных структур мозга, к наиболее значимым из которых относят грибовидные тела (ГТ) и центральный комплекс (ЦК). ГТ являются важнейшей структурой, вовлеченной в осуществление разных типов обучения и памяти, главным образом ольфакторной (Heisenberg et al. 1985), а также вкусовой (Masek, Keene 2016). При дисфункции ГТ обучение нарушается у мутантов обоих полов, как у личинок, так у и имаго. Китайскими исследователями показана роль ГТ в обеспечении социального поведения дрозофилы (Sun et al. 2020). В ГТ происходит интеграция сигналов голода и сытости

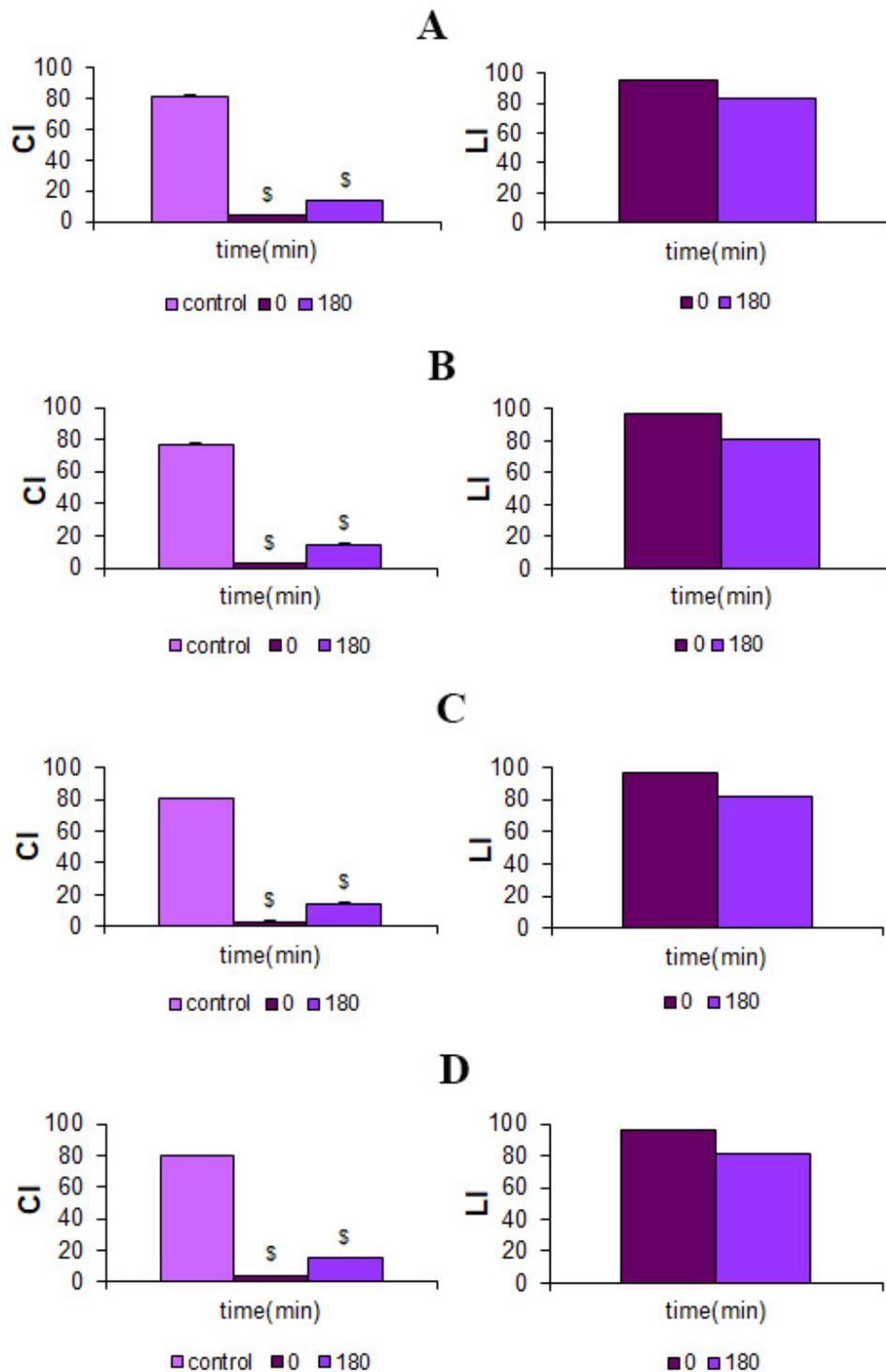


Рис. 2. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании среднесрочной памяти у самцов линии дикого типа *Canton S Drosophila melanogaster*. А — интактный контроль, В — воздействие ТШ на стадии имаго, С — воздействие ТШ на стадии личинки I возраста, D — воздействие ТШ на стадии предкуколки. По оси абсцисс: время после завершения тренировки (мин); по оси ординат: CI — индекс ухаживания (courtship index), %; LI — индекс обучения (learning index), у. е. \$ — CI в отсроченном тесте достоверно ниже, чем в тесте сразу после тренировки (двусторонний тест рандомизации,  $\alpha_r < 0,05$ )

Fig. 2. Dynamics of learning acquisition and medium-term memory retention of conditioned courtship suppression in the wild type strain *Canton S* of *D. melanogaster* males. A — intact control, B — HS treatment of adult males, C — HS treatment of first-instar larvae, D — HS treatment of prepupae. Abscissa: time after training (min); ordinate: CI — courtship index, %; LI — learning index, standard units. \$ — CI in the delayed test significantly lower than immediately following training (two-sided randomization test,  $\alpha_r < 0.05$ )

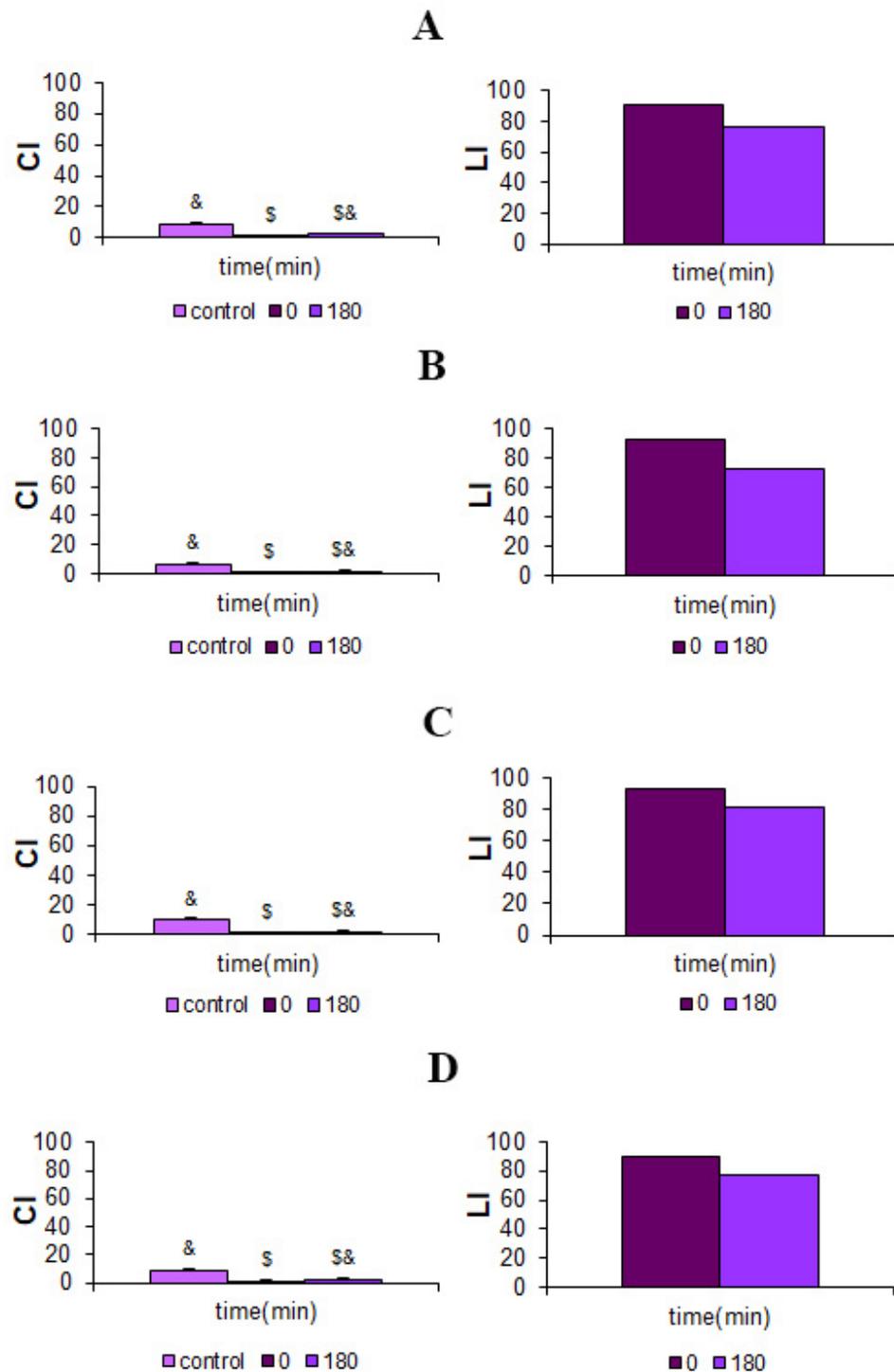


Рис. 3. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании среднесрочной памяти у мутанта *white<sup>1118</sup>* *Drosophila melanogaster*. А — интактный контроль, В — воздействие ТШ на стадии имаго, С — воздействие ТШ на стадии личинки I возраста, D — воздействие ТШ на стадии предкуколки. По оси абсцисс: время после завершения тренировки (мин); по оси ординат: CI — индекс ухаживания (courtship index), %; LI — индекс обучения (learning index), у. е. \$ — CI в отсроченном тесте достоверно ниже, чем в тесте сразу после тренировки; & — CI достоверно ниже, чем у линии дикого типа *Canton S* в аналогичных условиях (двусторонний тест рандомизации,  $\alpha_r < 0,05$ )

Fig. 3. Dynamics of learning acquisition and medium-term memory retention of conditioned courtship suppression in *white<sup>1118</sup>* mutant of *D. melanogaster* males. A — intact control, B — HS treatment of adult males, C — HS treatment of first-instar larvae, D — HS treatment of prepupae. Abscissa: time after training (min); ordinate: CI — courtship index, %; LI — learning index, standard units. \$ — CI in the delayed test significantly lower than immediately following training; & — CI significantly lower than in the wild type strain *Canton S* under similar conditions (two-sided randomization test,  $\alpha_r < 0,05$ )

для контроля поведения при поиске пищи (Tsao et al. 2018). Грибовидные тела контролируют поведение температурного предпочтения у дрозофилы (Bang et al. 2011). Для реализации процессов обучения и памяти крайне важен сон, в обеспечение которого также вовлечены ГТ (Weiss, Donlea 2021).

Пространственная ориентация, зрительное и моторное обучение у дрозофилы связаны с другой интегрирующей структурой — центральным комплексом мозга (Wolf et al. 1998). ЦК контролирует поддержание мотивации; координацию между скоростью и направлением движений; быстрое переключение с одной поведенческой программы на другую в зависимости от меняющихся внешних условий; целенаправленную локомоцию (Strauss, Heisenberg 1993; Warren et al. 2019). Центральный комплекс и грибовидные тела опосредуют новизну поведения выбора у дрозофилы (Solanki et al. 2015). Также наряду с ГТ ЦК вовлечен в обеспечение моторного поведения температурного предпочтения (Buhl et al. 2021). Что касается полового поведения, ГТ и ЦК опосредуют разные его аспекты: ГТ задействованы в реагировании на женские специфические половые феромоны, стимулирующие инициацию мужского поведения ухаживания, тогда как ЦК участвует в поддержании мужского ухаживания независимо от природы стимулирующих сигналов (Sakai, Kitamoto 2006).

Температурные воздействия в разные периоды развития дрозофилы могут не только модифицировать продукты мутантных аллелей (Nikitina et al. 2003a), но и служить инструментом для направленного разрушения структур мозга при их развитии. ГТ формируются из четырех нейробластов, делящихся в конце эмбриональной — начале личиночной стадий. Воздействие химическими агентами на этой стадии развития приводит к развитию мух, лишенных ГТ и неспособных к классическому павловскому ольфакторному обучению (Lee et al. 1999). ЦК формируется из личиночной межполушарной комиссуры мозга на стадии предкуколки (Napesch et al. 1989). Обе эти стадии развития характеризуются максимальной температурной чувствительностью, и действие ТШ может повлечь за собой нарушение развития этих двух структур мозга, причастных к формированию памяти. Так, ранее нами было показано нарушение ССП у мутанта *l(1)ts403* при температурном воздействии на стадии формирования ГТ (Nikitina et al. 2003b).

Согласно крайне немногочисленным литературным данным, нарушение развития ГТ у мутанта *w<sup>1118</sup>* при действии бисфенола А влечет

за собой дефекты локомоторного поведения, а при действии бисфенола С — дефекты социальных взаимодействий (Wang et al. 2023). Относительно ЦК и вовсе достоверных данных нет. Нам также не удалось выявить роль нарушений этих структур мозга у мутанта *w<sup>1118</sup>* при стадиеспецифичных температурных воздействиях в изменениях процессов обучения и памяти.

Сопоставляя результаты нашей недавней работы, посвященной оценке способности к обучению и формированию среднесрочной и долгосрочной памяти у мутанта *w<sup>1118</sup>* в интактном контроле и при действии ТШ на имаго, а также настоящей работы, направленной на рассмотрение влияния стадиеспецифичных температурных воздействий на процессы обучения и памяти, мы вынуждены заключить следующее. Процессы обучения и формирования памяти у мутанта *w<sup>1118</sup>* как в интактном контроле, так и при действии ТШ на различных стадиях онтогенеза, сохранены. Однако это справедливо только для исследований с использованием парадигмы УРПУ, основанной в основном на ольфакторных стимулах. Использование методик пространственного обучения, базирующихся прежде всего на зрительных стимулах, демонстрирует совершенно иную картину. Разными группами исследователей выявлено нарушение оперантного пространственного обучения и памяти у мутанта *w<sup>1118</sup>* (Diegelmann et al. 2006; Sitaraman et al. 2008). Это вполне ожидаемо с учетом серьезных нарушений зрения у данного мутанта. Эти противоречия рельефно подчеркивают необходимость скрупулезно подбирать методики исследования в соответствии с особенностями изучаемых линий. В наивысшей мере это относится к мутанту *w<sup>1118</sup>*, широко используемому при конструировании трансгенных линий дрозофилы благодаря наличию легко и однозначно определяемых генетических маркеров.

## Заключение

Ген *white* характеризуется плейотропным действием (Hersh 2016), затрагивающим не только зрение, но и другие важные аспекты жизнедеятельности, включая поведение ухаживания (Anaka et al. 2008; Kostenko 2017; Krstic et al. 2013; van Swinderen, Andretic 2011; Xiao et al. 2017), устойчивость к анестезии (Campbell, Nash 2001; Zalucki et al. 2015), продолжительность сна (Zimmerman et al. 2012), локомоторное поведение (Kostenko, Vorob'eva 2012; Xiao, Robertson 2016; Xiao, Qiu 2020), агрессивное поведение (Hoyer et al. 2008), пространственное обучение (Diegelmann et al. 2006; Sitaraman et al. 2008),

гиперчувствительность к этанолу (Chan et al. 2014) и к определенным тактильным стимулам (Titlow et al. 2014). Несмотря на обширные знания о многочисленных проявлениях мутации *white*, этих мутантов очень часто используют в качестве контрольной линии даже в исследованиях, моделирующих заболевания человека (Haddadi et al. 2016; Snijder et al. 2015; West et al. 2015). В этой связи необходимо подчеркнуть, что при интерпретации таких результатов следует соблюдать осторожность. Не менее важно при планировании поведенческих экспериментов с привлечением трансгенных линий на ге-

нетическом фоне *white* тщательнейшим образом продумывать методические подходы, отдавая предпочтение методикам, основанным на естественных для дрозофилы стимулах.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

### Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

### References

- Anaka, M., MacDonald, C. D., Barkova, E. et al. (2008) The *white* gene of *Drosophila melanogaster* encodes a protein with a role in courtship behavior. *Journal of Neurogenetics*, vol. 22, no. 4, pp. 243–276. <https://doi.org/10.1080/01677060802309629> (In English)
- Bang, S., Hyun, S., Hong, S. T. et al. (2011) Dopamine signalling in mushroom bodies regulates temperature-preference behaviour in *Drosophila*. *PLoS Genetics*, vol. 7, no. 3, article e1001346. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001346> (In English)
- Borycz, J., Borycz, J. A., Kubow, A. et al. (2008) *Drosophila* ABC transporter mutants *white*, *brown* and *scarlet* have altered contents and distribution of biogenic amines in the brain. *Journal of Experimental Biology*, vol. 211, no. 21, pp. 3454–3466. <https://doi.org/10.1242/jeb.021162> (In English)
- Buhl, E., Kottler, B., Hodge, J. J. L., Hirth, F. (2021) Thermo-responsive motor behavior is mediated by ring neuron circuits in the central complex of *Drosophila*. *Scientific Reports*, vol. 11, no. 1, article 155. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80103-9> (In English)
- Campbell, J. L., Nash, H. A. (2001) Volatile general anesthetics reveal a neurobiological role for the *white* and *brown* genes of *Drosophila melanogaster*. *Journal of Neurobiology*, vol. 49, no. 4, pp. 339–349. <https://doi.org/10.1002/neu.10009> (In English)
- Chan, R. F., Lewellyn, L., DeLoth, J. M. et al. (2014) Contrasting influences of *Drosophila white/mini-white* on ethanol sensitivity in two different behavioural assays. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 38, no. 6, pp. 1582–1593. <https://doi.org/10.1111/acer.12421> (In English)
- Diegelmann, S., Zars, M., Zars, T. (2006) Genetic dissociation of acquisition and memory strength in the heat-box spatial learning paradigm in *Drosophila*. *Learning & Memory*, vol. 13, no. 1, pp. 72–83. <https://doi.org/10.1101/lm.45506> (In English)
- Evans, J. M., Day, J. P., Cabrero, P. et al. (2008) A new role for a classical gene: *White* transports cyclic GMP. *Journal of Experimental Biology*, vol. 211, no. 6, pp. 890–899. <https://doi.org/10.1242/jeb.014837> (In English)
- Ferreiro, M. J., Pérez, C., Marchesano, M. (2018) *Drosophila melanogaster white* mutant *w<sup>1118</sup>* undergo retinal degeneration. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 11, article 732. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00732> (In English)
- Johnston, D. St. (2013) Using mutants, knockdowns, and transgenesis to investigate gene function in *Drosophila*. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, vol. 2, no. 5, pp. 587–613. <https://doi.org/10.1002/wdev.101> (In English)
- Haddadi, M., Nongthomba, U., Jahromi, S. R., Ramesh, S. R. (2016) Transgenic *Drosophila* model to study apolipoprotein E4-induced neurodegeneration. *Behavioural Brain Research*, vol. 301, pp. 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.12.022> (In English)
- Hanesch, U., Fischbach, K.-F., Heisenberg, M. (1989) Neuronal architecture of the central complex in *Drosophila melanogaster*. *Cell and Tissue Research*, vol. 257, no. 2, pp. 343–366. <https://doi.org/10.1007/BF00261838> (In English)
- Heisenberg, M., Borst, A., Wagner, S., Byers, D. (1985) *Drosophila* mushroom body mutants are deficient in olfactory learning. *Journal of Neurogenetics*, vol. 2, no. 1, pp. 1–30. <https://doi.org/10.3109/01677068509100140> (In English)
- Hersh, B. M. (2016) More than meets the eye: A primer for “Timing of locomotor recovery from anoxia modulated by the *white* gene in *Drosophila melanogaster*”. *Genetics*, vol. 204, no. 4, pp. 1369–1375. <https://doi.org/10.1534/genetics.116.196519> (In English)
- Hoyer, S. C., Eckart, A., Herrel, A. et al. (2008) Octopamine in male aggression of *Drosophila*. *Current Biology*, vol. 18, no. 3, pp. 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.052> (In English)
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. (1999) *Drosophila* conditioned courtship: Two ways of testing memory. *Learning & Memory*, vol. 6, no. 1, pp. 1–20. PMID: [10355520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10355520/) (In English)

- Kostenko, V. V. (2017) Sravnitel'niy analiz priznakov polovogo povedeniya u mutantov lokusa *white* imago *Drosophila melanogaster* [Comparative analysis of mating behavior characteristics of mutants at the *white* locus of *Drosophila melanogaster*]. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya Estestvennyye nauki*, vol. 159, no. 2. pp. 293–305. (In Russian)
- Kostenko, V. V., Vorob'eva, L. I. (2012) Vliyanie allelej lokusa *white* i geneticheskogo fona na lokomotornuyu aktivnost' imago *Drosophila melanogaster* [The influence of *white* alleles and genetic background on locomotor activity of adult *Drosophila melanogaster*]. *Vestnik Khar'kovskogo Natsional'nogo Universiteta imeni V. N. Karazina, Seriya: Biologiya*, vol. 16, no. 1035. pp. 90–96. (In Russian)
- Krstic, D., Boll, W., Noll, M. (2013) Influence of the *white* locus on the courtship behavior of *Drosophila* males. *PLoS One*, vol. 8, no. 10, article e77904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077904> (In English)
- Lee, T., Lee, A., Luo, L. (1999) Development of the *Drosophila* mushroom bodies: Sequential generation of three distinct types of neurons from a neuroblast. *Development*, vol. 126, no. 18, pp. 4065–4076. <https://doi.org/10.1242/dev.126.18.4065> (In English)
- Masek, P., Keene, A. C. (2016) Gustatory processing and taste memory in *Drosophila*. *Journal of Neurogenetics*, vol. 30, no. 2, pp. 112–121. <https://doi.org/10.1080/01677063.2016.1185104> (In English)
- Morgan, T. H. (1910) Sex-limited inheritance in *Drosophila*. *Science*, vol. 32, no. 812, pp. 120–122. <https://doi.org/10.1126/science.32.812.120> (In English)
- Myers, J. L., Porter, M., Narwold, N. et al. (2021) Mutants of the *white* ABCG transporter in *Drosophila melanogaster* have deficient olfactory learning and cholesterol homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, article 12967. <https://doi.org/10.3390/ijms22312967> (In English)
- Nikitina, E. A. (2023) Obuchenie i pamyat' u drozofily: Rol' mutatsii *white* [Learning and memory in *Drosophila*: role of *white* mutation]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 1, pp. 91–102. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-91-102> (In Russian)
- Nikitina, E. A., Kaminskaya, A. N., Molotkov, D. A. et al. (2014) Effect of heat shock on courtship behavior, sound production, and learning in comparison with the brain content of LIMK1 in *Drosophila melanogaster* males with altered structure of the *limk1* gene. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 50, no. 2, pp. 154–166. <https://doi.org/10.1134/S0022093014020082> (In English)
- Nikitina, E. A., Komarova, A. V., Golubkova, E. V. et al. (2003a) Semidominant effects of the *l(1)ts403* (*sbr<sup>10</sup>*) mutation at the disjunction of sex chromosome nondisjunctions in meiosis in *Drosophila melanogaster* females exposed to heat after heat shock. *Russian Journal of Genetics*, vol. 39, no. 3, pp. 269–275. <https://doi.org/10.1023/A:1023208725228> (In English)
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Dolgaya, Yu. F. et al. (2012) Involvement of GDNF and LIMK1 and heat shock proteins in *Drosophila* learning and memory formation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 48, no. 5–6, pp. 529–539. <https://doi.org/10.1134/S0022093012050076> (In English)
- Nikitina, E. A., Tokmatcheva, E. V., Savvateeva-Popova, E. V. (2003b) Heat shock during the development of central structures of the *Drosophila* brain: Memory formation in the *l(1)ts403* mutant of *Drosophila melanogaster*. *Russian Journal of Genetics*, vol. 39, no. 1, pp. 25–31. <https://doi.org/10.1023/A:1022062609102> (In English)
- Nikitina, E. A., Zhuravlev, A. V., Savvateeva-Popova, E. V. (2021) Vliyanie narusheniya sinteza kinureninov na pamyat' u drozofily [Effect of impaired kynurenine synthesis on memory in *Drosophila*]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 2, no. 1, pp. 49–60. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-49-60> (In Russian)
- Rubin, G. M., Spradling, A. C. (1982) Genetic transformation of *Drosophila* with transposable element vectors. *Science*, vol. 218, no. 4570, pp. 348–353. <https://doi.org/10.1126/science.6289436> (In English)
- Sakai, T., Kitamoto, T. (2006) Differential roles of two major brain structures, mushroom bodies and central complex, for *Drosophila* male courtship behavior. *Journal of Neurobiology*, vol. 66, no. 8, pp. 821–834. <https://doi.org/10.1002/neu.20262> (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Grossman, A. I. et al. (2007) Pathogenic chaperone-like RNA induces congophilic aggregates and facilitates neurodegeneration in *Drosophila*. *Cell Stress & Chaperones*, vol. 12, no. 1, pp. 9–19. <https://doi.org/10.1379/csc-222r.1> (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Popov, A. V., Grossman, A. et al. (2008) Non-coding RNA as a trigger of neuropathologic disorder phenotypes in transgenic *Drosophila*. *Journal of Neuronal Transmission*, vol. 115, no. 12, pp. 1629–1642. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0078-8> (In English)
- Sitaraman, D., Zars, M., LaFerriere, H. et al. (2008) Serotonin is necessary for place memory in *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 105, no. 14, pp. 5579–5584. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710168105> (In English)
- Snijder, P. M., Baratashvili, M., Grzeschik, N. A. et al. (2015) Overexpression of cystathionine  $\gamma$ -lyase suppresses detrimental effects of spinocerebellar ataxia type 3. *Molecular Medicine*, vol. 21, no. 1, pp. 758–768. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00221> (In English)
- Sokal, R. R., Rohlf, F. J. (1995) *Biometry: The principles and practice of statistics in biological research*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: W. H. Freeman Publ., 887 p. (In English)
- Solanki, N., Wolf, R., Heisenberg, M. (2015) Central complex and mushroom bodies mediate novelty choice behavior in *Drosophila*. *Journal of Neurogenetics*, vol. 29, no. 1, pp. 30–37. <https://doi.org/10.3109/01677063.2014.1002661> (In English)

- Strauss, R., Heisenberg, M. (1993) A higher control center of locomotor behavior in the *Drosophila* brain. *Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 5, pp. 1852–1861. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-05-01852.1993> (In English)
- Sturtevant, A. H. (1915) Experiments on sex recognition and the problem of sexual selection in *Drosophila*. *Journal of Animal Behavior*, vol. 5, pp. 351–366. <https://doi.org/10.1037/h0074109> (In English)
- Sun, Y., Qiu, R., Li, X. et al. (2020) Social attraction in *Drosophila* is regulated by the mushroom body and serotonergic system. *Nature Communications*, vol. 11, no. 1, article 5350. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19102-3> (In English)
- Titlow, J. S., Rice, J., Majeed, Z. R. et al. (2014). Anatomical and genotype-specific mechanosensory responses in *Drosophila melanogaster* larvae. *Neuroscience Research*, vol. 83, pp. 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.04.003> (In English)
- Tsao, C.-H., Chen, C.-C., Lin, C.-H. et al. (2018) *Drosophila* mushroom bodies integrate hunger and satiety signals to control innate food-seeking behavior. *eLife*, vol. 7, article e35264. <https://doi.org/10.7554/eLife.35264> (In English)
- Van Swinderen, B., Andretic, R. (2011) Dopamine in *Drosophila*: Setting arousal thresholds in a miniature brain. *Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences*, vol. 278, no. 1707, pp. 906–913. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.2564> (In English)
- Wang, J., Wu, C., Zhang, X. et al. (2023) Developmental neurotoxic effects of bisphenol A and its derivatives in *Drosophila melanogaster*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 260, article 115098. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115098> (In English)
- Warren, T. L., Giraldo, Y. M., Dickinson, M. H. (2019) Celestial navigation in *Drosophila*. *Journal of Experimental Biology*, vol. 222, no. 1, article jeb186148. <https://doi.org/10.1242/jeb.186148> (In English)
- Weiss, J. T., Donlea, J. M. (2021) Sleep deprivation results in diverse patterns of synaptic scaling across the *Drosophila* mushroom bodies. *Current Biology*, vol. 31, no. 15, pp. 3248–3261. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.05.018> (In English)
- West, R. J., Elliott, C. J., Wade, A. R. (2015). Classification of Parkinson's disease genotypes in *Drosophila* using spatiotemporal profiling of vision. *Scientific Reports*, vol. 5, article 16933. <https://doi.org/10.1038/srep16933> (In English)
- Wolf, R., Wittig, T., Liu L. et al. (1998) *Drosophila* mushroom bodies are dispensable for visual, tactile, and motor learning. *Learning & Memory*, vol. 5, no. 1–2, pp. 166–178. PMID: [10454381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10454381/) (In English)
- Xiao, C., Qiu, S. (2020) Frequency-specific modification of locomotor components by the *white* gene in *Drosophila melanogaster* adult flies. *Genes, Brain and Behavior*, vol. 20, no. 2, article e12703. <https://doi.org/10.1111/gbb.12703> (In English)
- Xiao, C., Qiu, S., Robertson, R. M. (2017) The *white* gene controls copulation success in *Drosophila melanogaster*. *Scientific Reports*, vol. 7, article 7712. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08155-y> (In English)
- Xiao, C., Robertson, R. M. (2016) Timing of locomotor recovery from anoxia modulated by the *white* gene in *Drosophila*. *Genetics*, vol. 203, no. 2, pp. 787–797. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.185066> (In English)
- Xiao, C., Robertson, R. M. (2017) White — cGMP interaction promotes fast locomotor recovery from anoxia in adult *Drosophila*. *PLoS One*, vol. 12, no. 1, article e0168361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168361> (In English)
- Zalucki, O., Day, R., Kottler, B. et al. (2015) Behavioral and electrophysiological analysis of general anesthesia in 3 background strains of *Drosophila melanogaster*. *Fly*, vol. 9, no. 1, pp. 7–15. <https://doi.org/10.1080/19336934.2015.1072663> (In English)
- Zatsepina, O. G., Chuvakova, L. N., Nikitina E. A. et al. (2022) Genes responsible for H<sub>2</sub>S production and metabolism are involved in learning and memory in *Drosophila melanogaster*. *Biomolecules*, vol. 12, no. 6, article 751. <https://doi.org/10.3390/biom12060751> (In English)
- Zatsepina, O. G., Nikitina, E. A., Shilova, V. Y. et al. (2021) Hsp70 affects memory formation and behaviorally relevant gene expression in *Drosophila melanogaster*. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 26, no. 3, pp. 575–594. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01203-7> (In English)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2015) Obuchenie i pamyat' u drozofily: Fiziologo-geneticheskie osnovy [Learning and memory in *Drosophila*: Physiologic and genetic bases]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 46, no. 1, pp. 76–92. (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Shchegolev, B. F., Zakharov, G. A. et al. (2022) 3-hydroxykynurenine as a potential ligand for hsp70 proteins and its effects on *Drosophila* memory after heat shock. *Molecular Neurobiology*, vol. 59, pp. 1862–1871. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02704-3> (In English)
- Zimmerman, J. E., Chan, M. T., Jackson, N. et al. (2012) Genetic background has a major impact on differences in sleep resulting from environmental influences in *Drosophila*. *SLEEP*, vol. 35, no. 4, pp. 545–557. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1744> (In English)