

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ *WOLBACHIA PIPIENTIS*–*DROSOPHILA MELANOGASTER*

© 2022 г. Е. В. Бурдина^{1,*}, Н. Е. Груntenко¹

¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*e-mail: bella79@list.ru

Поступила в редакцию 07.12.2021 г.

После доработки 29.12.2021 г.

Принята к публикации 29.12.2021 г.

Внутриклеточная бактерия *Wolbachia pipientis* является одним из самых распространенных прокариотических симбионтов беспозвоночных. Известно, что она способна влиять на репродуктивную функцию вида-хозяина, что способствует распространению бактерии в его популяциях за счет увеличения численности зараженных самок. Но если основные эффекты *Wolbachia* достаточно хорошо описаны, то механизмы вызываемых ею репродуктивных аномалий и позитивного влияния на приспособленность хозяина остаются в значительной степени малоизученными. Данный обзор посвящен обсуждению различных аспектов влияния *Wolbachia* на физиологию и приспособленность хозяина. Детально рассматривается симбиотическая система *Wolbachia pipientis*–*Drosophila melanogaster*, в том числе – влияние бактерии на гормональный статус хозяина и его устойчивость к различным видам стресса и вирусам, плодовитость и продолжительность жизни.

Ключевые слова: *Wolbachia*, *Drosophila melanogaster*, симбиоз, приспособленность, эндокринология насекомых

DOI: 10.31857/S0044452922020024

Wolbachia pipientis [1] – внутриклеточная, наследуемая по материнской линии альфа-протеобактерия, которая встречается примерно у 40–60% видов членистоногих [2], в том числе у многих видов *Drosophila*, включая *D. melanogaster*, и является одним из самых распространенных прокариотических симбионтов беспозвоночных (рис. 1). *Wolbachia* окрестили мастером-манипулятором, поскольку она может управлять биологией, морфологией и даже некоторыми аспектами поведения своего хозяина. При этом хозяин, в свою очередь, может получать преимущество в приспособленности перед незараженными особями.

Влияние *Wolbachia* на репродуктивную функцию хозяина

Совместная эволюция *W. pipientis* и видов-хозяев привела к выработке разнообразных взаимных адаптаций. Со стороны организма хозяина адаптации наиболее очевидно проявляются в модификации репродуктивной функции. Четыре основных известных фенотипа – это цитоплазматическая несовместимость (ЦН), феминизация, андроген (избирательная гибель самок на стадии эмбриогенеза или личиночного развития) и телитокный партеногенез [3–5]. Среди этих эффектов наиболее изучена ЦН [5, 6].

ЦН у насекомых возникает, когда инфицированные *Wolbachia* самцы спариваются с неинфицированными самками или самками, несущими другой штамм *Wolbachia*, и приводит к гибели эмбрионов [6]. В результате инфицированные *Wolbachia* самки, которые защищены от ЦН, имеют репродуктивное преимущество перед незараженными самками. Другой вариант ЦН – двунаправленная ЦН – возникает при скрещивании родителей, несущих различные бактериальные линии. Было высказано предположение, что такая ЦН может способствовать видообразованию хозяина, вызывая репродуктивные барьеры [7]. Уровень ЦН зависит от многих факторов. Так, высокий уровень инфекции в сперматозоидах вызывает высокий уровень ЦН [8, 9]. Еще одно открытие было сделано при изучении штамма вольбахии *wPip*, которым заражены комары *Culex pipiens*. В геноме этих бактерий был обнаружен регулятор транскрипции, влияющий на экспрессию гена *grau* хозяина, ответственного за проявление ЦН [10]. Показано, что высокий уровень ЦН положительно коррелирует с высоким титром *Wolbachia* [11–14]. Титр *Wolbachia* в организме хозяина зависит от различных факторов. Один и тот же штамм *Wolbachia* может иметь разные титры в разных генотипах хозяина [15–17], и в пределах одного хозяина титр варьируется в зависимости от тканей, например, в репродуктивных



Рис. 1. Распространенность эндосимбиотической бактерии *Wolbachia pipentis* у насекомых, паукообразных и нематод.

тканях наблюдались более высокие титры, чем в соматических тканях [18, 19]. Кроме того, титр *Wolbachia* может зависеть от температуры окружающей среды. Например, *Drosophila nigrosparsa*, выращенные при температуре ниже 19°C, имели более высокий титр *Wolbachia* по сравнению с особями, выращенными при высокой температуре [20]. Также и у особей *Drosophila melanogaster*, развившихся при 13°C, была обнаружена более высокая плотность *Wolbachia*, чем у тех, которые развивались при 31°C [21]. Изменяя титр *Wolbachia* в яйцах, температура влияет и на выраженность андроцида у *Drosophila bifasciata* [22]. У *D. melanogaster* плотность *Wolbachia* варьируется в том числе и в зависимости от рациона [23]: мухи, выращенные на корме, обогащенном сахарозой, имели повышенный титр бактерии в оогенезе, а выращенные на корме, обогащенном дрожжами — наоборот, пониженный. Скорость гибели мух, индуцированной штаммом *Wolbachia wMelPop*, у *D. melanogaster* положительно коррелирует с титром бактерии [24]. Титр также может изменяться с возрастом хозяина, что наблюдается у многих членистоногих, включая *Drosophila spp.* [15, 25–28]. Поскольку ранее было показано, что у самок *D. melanogaster* с возрастом происходит снижение деления стволовых клеток зародышевой линии [29], а *Wolbachia* наиболее представлена в репродуктивных тканях хозяина [30–32], снижение титра *Wolbachia* при приближении мух к четырехнедельному возрасту можно объяснить снижением деления стволовых клеток зародышевой линии.

Влияние *Wolbachia* на приспособленность хозяина

В зависимости от конкретного взаимодействия “хозяин–бактерия” макросимбионты могут извлечь выгоду от симбионта *Wolbachia*. Например, *D. melanogaster*, инфицированная *wMel*, имела более высокую плодовитость и более высокую скорость спаривания, чем неинфицированные особи [2].

Цикадки *Laodelphax striatellus*, инфицированные штаммом *wStri*, также имели более высокую плодовитость, чем неинфицированные [33]. Сообщалось о большем размере тела и большей продолжительности жизни у жуков *Callosobruchus chinensis*, инфицированных *Wolbachia* штаммов *wBruCon*, *wBruOri* и *wBruAus* [34]. В то же время инфицирование *D. nigrosparsa* вольбахией генотипа *wMel* не влияло на уровень плодовитости мух и их устойчивость к тепловому и холодному стрессам, хотя и повышало их двигательную активность [20].

Показано, что титр *Wolbachia* у *D. melanogaster* и *D. simulans* положительно коррелирует с противовирусной резистентностью хозяина [19, 35–39]. В том числе повышается устойчивость насекомых к вирусам, представляющим опасность для человека (вирусы лихорадки Денге, желтой лихорадки, лихорадки Западного Нила) [28, 35, 40, 41]. Присутствие *Wolbachia* в организме дрозофила и комаров приводит к повышению устойчивости хозяев к возбудителю малярии (*Plasmodium vivax*) [38]. Как показано на различных видах *Drosophila* и мокрицах *Armadillidium vulgare*, влияние симбионта на иммунокомпетентность и выживаемость хозяина значительно варьировалось в пределах одной и той же популяции в зависимости от штамма *Wolbachia*, инфицирующего хозяина [42, 43], что предполагает активно идущие эволюционные процессы в формировании устойчивости системы *Wolbachia* — хозяин к различным патогенам. Недавние исследования [44] показали, что температура является сильным модулятором антивирусной защиты, обеспечиваемой *Wolbachia*, у *D. melanogaster*, зараженных вирусом *Drosophila C (DCV)*. Было показано, что развитие дрозофилы при 25°C приводит к сильной противовирусной защите с точки зрения выживаемости и устойчивости к DCV, а развитие при 18°C сильно снижает защиту или сводит ее к нулю. Это наблюдается с разными генотипами *D. melanogaster*, разными вариантами *Wolbachia* (*wMel* и *wMelCS*) и раз-

ными вирусами и, вероятно, является общим явлением [44].

Для того чтобы пролить свет на механизм, лежащий в основе этих изменений, Пан и соавт. [45] провели исследования на комарах *Aedes aegypti*, которые являются переносчиками ряда тяжелых заболеваний человека, включая желтую лихорадку и лихорадку Денге (DENV). Авторы исследовали, как инфекция *Wolbachia* влияет на хозяина *Ae. aegypti*, вызывая устойчивость к DENV. Показано, что у *Ae. aegypti*, зараженных *Wolbachia*, активируется транскрипция генов, имеющих отношение к регуляции иммунного ответа и окислительно-восстановительных реакций. Заражение этой бактерией приводит к индукции окислительного стресса и повышению уровня активных форм кислорода (АФК) у комара-хозяина. Увеличение количества АФК связано с активацией сигнального пути Toll, который необходим для опосредования экспрессии антиоксидантов для противодействия окислительному стрессу. Этот иммунный путь также отвечает за активацию антимикробных пептидов – дефенсинов и цекропинов. Предоставлены доказательства того, что эти антимикробные пептиды участвуют в подавлении пролиферации DENV у комаров, инфицированных *Wolbachia*. Эти результаты показывают, что симбиотическая бактерия может манипулировать защитной системой хозяина для облегчения своей собственной стойкой инфекции, что приводит к снижению способности комара заражаться патогенами, опасными для человека [45].

Еще одно исследование механизма антивирусной защиты, связанной с заражением *Wolbachia*, также проведенное на комарах *Ae. aegypti*, заключалось в том, что эти насекомые были заражены в лабораторных условиях патогенным штаммом *wMelPop*, специфичным для дрозофил [46]. Оказалось, что в присутствии вольбахии увеличивается уровень синтеза микроРНК, которые участвуют в регуляции плотности распределения этих бактерий в тканях комаров *Aedes aegypti*. Эти короткие одноцепочечные РНК не кодируют никаких белков, однако принимают участие в регуляции работы большого числа генов. Поэтому они играют важнейшую роль во многих процессах жизнедеятельности организма, включая иммунную защиту, программируемую клеточную гибель и т.д. Эти же микроРНК повышают устойчивость комаров к вирусу лихорадки Денге [47, 48].

Однако *wMelPop* – это штамм, который был идентифицирован только в лаборатории. Природными штаммами *Wolbachia*, обычно используемыми для изучения защиты от вирусов, является *wMel* и *wMelCS*, выделенные из *D. melanogaster*, *wAu*, выделенный из *D. simulans*, *wAlbB*, выделенный из *Aedes albopictus*, и *wStri*, выделенный из цикадок *Laodelphax striatellus* [49]. Мартинес и соавт. [50] ис-

следовали противовирусную защиту многих природных штаммов *Wolbachia*, происходящих от разных видов *Drosophila*, после переноса их на один и тот же генетический фон *D. simulans*. Обнаружено, что защита определяется не генотипом хозяина, а штаммом *Wolbachia* [50]. Следует отметить, что большинство исследований, показывающих способность разных штаммов *Wolbachia* защищать насекомых-хозяев от многих РНК-вирусов, были проведены в лабораторных условиях, и доказательств существования противовирусного эффекта *Wolbachia* в природе до сих пор получено мало.

Кроме того, были описаны случаи, когда заражение вольбахией не защищало хозяина от вирусов и даже наоборот, способствовало большей инфицированности [51]. В своей работе Грэхем и соавт. [51] привели данные о полевых популяциях опасного вредителя сельскохозяйственных культур, африканской совки (*Spodoptera exempta*), которые показывают, что распространенность и интенсивность заражения вирусом ядерного полиэдроза (*SpexNPV*) положительно связаны с заражением тремя штаммами *Wolbachia*. Авторы также продемонстрировали, что инфицирование одним из этих штаммов увеличивает летальность *SpexNPV* для хозяина в 6–14 раз. Эти данные позволяют предположить, что вместо того, чтобы защищать своих хозяев-чешуекрылых от вирусной инфекции, *Wolbachia* делает их более восприимчивыми к ней.

Неоднократно было показано, что инфекция *Wolbachia* влияет на продолжительность жизни у *Drosophila*. Эти эффекты, однако, противоречивы и включают как повышение [19, 52, 53], так и снижение [19, 54, 55] продолжительности жизни.

Эффекты *Wolbachia*, регулирующие продолжительность жизни, могут зависеть от генетического фона хозяев [56, 57]. Фрай и Рэнд [56] использовали реципрокные гибридные скрещивания между двумя линиями *D. melanogaster*, одна из которых (Z53), будучи инфицированной *Wolbachia*, живет дольше, а другая (Z2) – нет, и отметили, что *Wolbachia* может увеличивать продолжительность жизни мух за счет снижения плодовитости. Положительное влияние инфекции *Wolbachia* на продолжительность жизни мух было гораздо более выражено у гибридов этих двух линий, чем у родительской линии Z53. Более того, это благоприятное влияние инфекции было более очевидным при содержании самок и самцов по отдельности, когда ухаживания и спаривания не происходили. В этих условиях почти все насекомые, зараженные *Wolbachia*, жили дольше, чем незараженные мухи.

Как известно, на продолжительность жизни организма могут влиять генетический фон и окружающая среда. Двумя наиболее распространенными факторами, влияющими на продолжительность жизни, которые вызывают большой интерес, являются вызываемый различными абиотическими

воздействиями окислительный стресс и инфекции [58, 59]. Капобианко и соавт. [60] исследовали, как различные сочетания инфицирования *Wolbachia* и окислительных стрессоров воздействуют на продолжительность жизни у двух отловленных в дикой природе линий *D. melanogaster*, *Burlington* и *Plattsburgh*. Естественным образом инфицированные *Wolbachia* и выведенные линии *Burlington* и *Plattsburgh* подвергались обработке паракватом или L-аргинином, чтобы вызвать два разных типа окислительного стресса. И паракват, и L-аргинин влияют на путь АФК внутри *D. melanogaster*. Паракват производит свободные радикалы кислорода, когда он метаболизируется в цитоплазме. Таким образом, паракват является доказанным полезным инструментом для увеличения содержания супероксид-анионов в клетках [61]. Питание предшествеником оксида азота L-аргинином [62] индуцирует оксид азота, который может усиливать иммунный ответ насекомых на плазмодий [63] и паразитоидную инфекцию [64]. Оксид азота — это небольшая молекула, играющая множество ролей в биологических процессах, включая передачу сигналов и способность реагировать с супероксид-анионами с образованием пероксинитрита (ONOO-) [65]. Пероксинитрит, мощный и токсичный окислитель, относительно медленно реагирует на большинство биологических молекул. Авторы обнаружили, что удаление инфекции *Wolbachia* сокращает продолжительность жизни мух с одним генетическим фоном, но не с другим. Инфекция *Wolbachia* делает более чувствительной к параквату только одну из линий. Однако именно линия, на которую *Wolbachia* не влияла при обработке паракватом, оказалась защищена инфицированием ею от стресса, вызванного L-аргинином [60]. Следовательно, *Wolbachia* модифицирует защиту от свободных радикалов с помощью двух разных механизмов, зависящих от генетического фона хозяина. Это подтверждает идею о том, что факторы, которые могут регулировать старение (инфекция и окислительный стресс), не универсальны, а специфичны для генетической структуры индивидуума.

Также было показано, что влияние *Wolbachia* на приспособленность хозяина в известной мере зависит и от генотипа эндосимбионта [66–69]. Серга и соавт. [66] продемонстрировали, что самки *D. melanogaster*, инфицированные *wMelCS*, имеют более низкую плодовитость по сравнению с инфицированными *wMel*, что, по мнению авторов, может быть причиной преобладания *wMel* в популяциях *D. melanogaster*.

Однако при изучении влияния различных генотипов *Wolbachia* на выживаемость *D. melanogaster* при тепловом стрессе было обнаружено, что один из изолятов генотипа *wMelCS*, штамм *wMelPlus*, обеспечивает насекомому-хозяину повышенную стресс-устойчивость [67, 70] и плодовитость [68] в

сравнении с генотипом *wMel* и с другими штаммами генотипа *wMelCS*.

Кроме плодовитости, продолжительности жизни и антивирусной защиты, влиянию *Wolbachia* подвержены и другие аспекты жизнедеятельности насекомого-хозяина: у *D. melanogaster* и *D. simulans* бактерия влияет на метаболизм железа, которое хозяин получает с пищей. При помещении дрозофил на корм с недостатком или избытком солей железа незараженные особи откладывали меньшее количество яиц по сравнению с зараженными [71, 72]. На постельных клопах *Cimex lectularius* показано, что *Wolbachia wCle* может обеспечивать насекомому-хозяину необходимый для его развития витамин В [73]. Есть также данные о способности *Wolbachia* влиять на поведение своих хозяев. Так, для *Drosophila paulistorum* и *D. melanogaster* показано, что самки и самцы, зараженные разными штаммами *Wolbachia*, избегают скрещивания, которое должно привести к ЦН [74, 75]. У инфицированных *Wolbachia* самок *D. melanogaster* также наблюдаются изменения в предпочтении субстрата для яйцекладки, а самцы, инфицированные *Wolbachia*, более конкурентоспособны, чем неинфицированные [76]. Жуки *Callosobruchus chinensis*, инфицированные *Wolbachia wBruCon* и *wBruOri*, значительно более активны, чем неинфицированные, что повышает их шансы на спаривание [77]. Комары *Ae. aegypti*, искусственно инфицированные *wMelPop*, в 2.5 раза более активны по сравнению с неинфицированными [78].

Все эти данные свидетельствуют о том, что физиологические и поведенческие особенности зараженных бактериями насекомых, которые можно наблюдать в лабораторных условиях и в природе, обеспечиваются переплетением множества различных генетически обусловленных механизмов взаимодействия двух организмов. И, конечно, эти непростые взаимодействия требуют дальнейшего глубокого изучения.

Система *Drosophila melanogaster*–*Wolbachia pipientis*

Особо пристальное внимание уделяется изучению симбиотической системы *D. melanogaster* – *Wolbachia pipientis*. Анализ геномов *Wolbachia*, обнаруживаемых у *D. melanogaster*, выявил шесть генотипов монофилетического происхождения: *wMel*, *wMel2*, *wMel3*, *wMel4*, *wMelCS* и *wMelCS2* (рис. 2), два из которых (*wMel* и *wMelCS*) обнаруживаются повсеместно, при этом подавляющее большинство инфицированных особей несет *Wolbachia* генотипа *wMel* [79–83]. Генотипы *wMel2* и *wMel4* были выявлены в популяциях *D. melanogaster* только в Азиатских регионах [17, 79, 80, 82], *wMelCS* – в Восточной Европе и Средней Азии, на Кавказе и Алтае [79, 80, 82, 84], а генотип *wMel3* – только в одной лабораторной линии *D. melanogaster* [79]. Также в лаборатории был выделен патогенный вариант

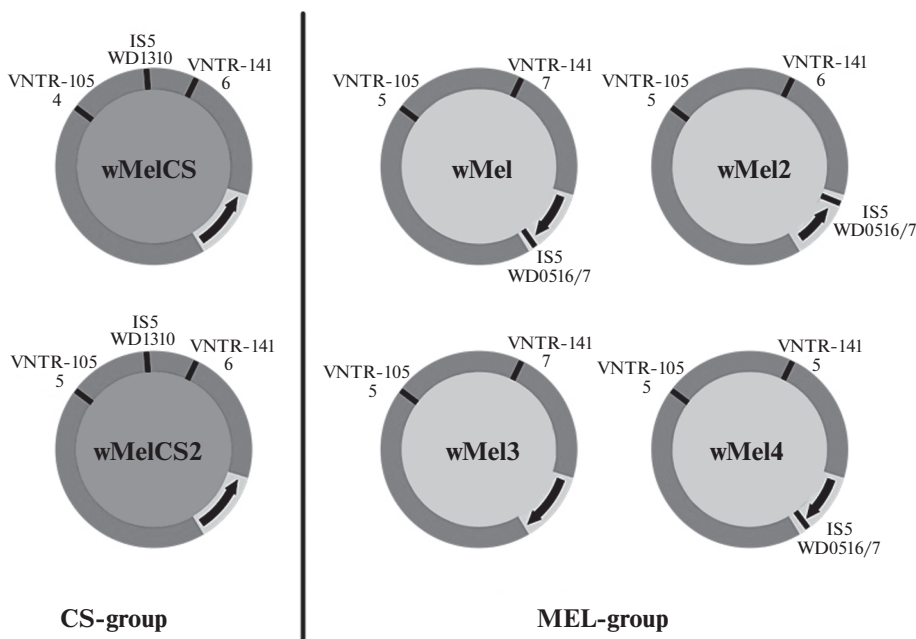


Рис. 2. Хромосомные карты шести различных генотипов *Wolbachia pipientis*, выделенных из *Drosophila melanogaster* (по Riegler et al., 2005, с дополнениями). Генотипы различаются одной большой хромосомной инверсией, двумя локусами с варьирующим числом тандемных повторов (VNTR-105 и VNTR-141) и двумя различными сайтами вставки транспозона IS5 (WD1310 и WD0516/7).

wMelCS, штамм *wMelPop* (от *popcorn* – попкорн), который был назван так за его способность безудержно размножаться в клетках организма дрозифилы, приводя к разрыву клеток, и, как следствие, приводит к деградации нервных и мышечных тканей и преждевременной гибели мух [54]. С точки зрения генетических маркеров он неотличим от *wMelCS* [85], однако снижает продолжительность жизни насекомых приблизительно в два раза даже при оптимальной температуре (25°C), а при повышении температуры до 29°C этот негативный эффект бактерий усиливается, сокращая продолжительность жизни еще вдвое [15, 54]. *wMelPop* также оказывает негативное влияние на приспособленность хозяина, снижая его выживаемость при стрессе еще до наступления вызываемой им преждевременной гибели на 9–10-й день [67] и вызывая увеличение частоты программируемой клеточной гибели в формирующихся фолликулах яичников дрозифилы [86]. В то же время перенос инфицированных *wMelPop* мух, содержавшихся при 29°C, в условиях пониженной температуры (16°C) способен частично восстанавливать их продолжительность жизни [55]. Кроме того, у *wMelPop* наблюдалась более высокая патогенность при трансфекции в *D. simulans* и *Ae. albopictus* по сравнению с его естественным хозяином, *D. melanogaster* [87, 88]. Исследование динамики заселения клеток мозга дрозифилы бактериями штамма *wMelPop* показало, что они попадают туда на ранних стадиях развития насекомого. Однако активно делиться они начина-

ют только на стадии имаго, постепенно разрушая его нервную систему, при этом скорость деления бактериальных клеток увеличивается с ростом температуры [55].

Недавно Дуарте и соавт. [89] разработали новый прямой генетический скрининг и идентифицировали новые сверхпролиферативные варианты *Wolbachia*. Авторы подробно охарактеризовали двух из полученных мутантов, *wMelPop2* и *wMelOctoless*, и определили генетические основы их чрезмерной пролиферации. *wMelPop2* имеет амплификацию области *Octomom*, содержащей восемь генов *Wolbachia*, которая, как было ранее показано, приводит к чрезмерной пролиферации в варианте *wMelPop* [24, 28]. В *wMelOctoless*, напротив, эта же область *Octomom* была удалена. Подробная фенотипическая характеристика этих штаммов показала, что оба варианта *Wolbachia* сокращают продолжительность жизни хозяина, а также повышают противовирусную защиту. Более того, авторы показали, что скорость пролиферации *Wolbachia* у *D. melanogaster* зависит от взаимодействия между числом копий *Octomom*, стадией развития хозяина и температурой. Эти результаты подтверждают и развивают представления о неоднозначной роли этой геномной области в контроле пролиферации *Wolbachia*.

Также недавно был обнаружен уникальный штамм *Wolbachia wMelPlus*, обеспечивающий повышение устойчивости *D. melanogaster* к стрессу [67, 68, 70]. Этот штамм является разновидностью

генотипа *wMelCS* и неотличим от него с точки зрения генетических маркеров.

В многочисленных исследованиях показано, что частота инфицирования *Wolbachia* в природных популяциях *D. melanogaster* варьирует от 30 до 60%, причем — по всему ареалу распространения вида [2, 80–83, 90–93]. Причины столь широкого распространения симбионта до сих пор до конца не выяснены. Однако исследования этого симбиоза дали крайне интересные результаты. Например, симбионт может восстанавливать фертильность у самок определенного генотипа [94], влиять на уровень плодовитости самок дрозофилы посредством изменения их гормонального фона [68], повышать приспособленность мух, у которых снижена продукция инсулиноподобного фактора роста [95], или спасать мух, инфицированных в лабораторных условиях высокими дозами РНК-вирусов [35]. Однако эти и другие известные факты не могут полностью объяснить, почему инфицированность популяций *D. melanogaster* повсеместно поддерживается на высоком уровне [2, 66, 82]. Необходимо отметить, что и явление ЦН, которое могло бы объяснить распространение и поддержание *Wolbachia* в популяциях, проявляется у *D. melanogaster* на высоком уровне только в специальных лабораторных условиях, а в условиях, приближенных к природным, оказывается крайне низким или вовсе не детектируется [90, 91].

В 2009 г. Илинский и Захаров [96] провели оценку уровня ЦН у *D. melanogaster*, вызываемой тремя наиболее распространенными генотипами *Wolbachia* — *wMel*, *wMelCS* и *wMelCS2*. Они показали, что генотипы *wMel* и *wMelCS* способны вызывать слабовыраженную цитоплазматическую несовместимость (<10%), тогда как *Wolbachia wMelCS2* такой способностью не обладает.

Влияние *Wolbachia* на гормональный статус *Drosophila melanogaster*

Влияние на катехоламины

У насекомых катехоламины, дофамин и октопамин являются гормонами стресса, наряду с ювенильным гормоном (ЮГ), 20-гидроксиэкдизоном (20Э), инсулином и адипокинетическим гормоном, принимающими непосредственное участие в контроле приспособленности [97–99]. Дофамин, кроме участия в развитии стресса, играет также важную роль в контроле качества и количества сна. В мезэнцефалическом покрытии млекопитающих дофамин-содержащие нейроны важны для возбуждения [100]. Как и у млекопитающих, у мух дофамин способствует бодрствованию [101], указывая на то, что этот и другие пути нейротрансмиттеров [102] имеют общие функции в регуляции сна как у насекомых, так и у различных видов млекопитающих.

Влияние генотипа *Wolbachia* на выживаемость дрозофил при тепловом стрессе опосредуется изменением у последних метаболизма катехоламинов [67, 103]. Зависимость влияния *Wolbachia* на уровень и биосинтез октопамина у *D. melanogaster* от генотипа эндосимбионта была также показана Поршейб и соавт. [104].

Транскрипционный анализ пути биосинтеза дофамина показал, что два основных его гена, *Pale* и *Ddc*, значительно активированы у мух, инфицированных *Wolbachia* [105]. Исследование влияния *Wolbachia* на длительность и качество сна показало, что она вызывала увеличение общего времени сна как у самцов, так и у самок *D. melanogaster*. Увеличение длительности сна было связано с увеличением количества эпизодов ночного сна, но не с увеличением продолжительности отдельных эпизодов сна. Соответственно, заражение *Wolbachia* также снижает порог возбуждения их мух-хозяев. Однако инфекция *Wolbachia* не влияла ни на циркадный ритм, ни на восстановление сна после депривации. Вместе эти результаты показывают, что *Wolbachia* опосредует экспрессию генов, связанных с дофамином, и снижает качество сна их насекомых-хозяев [105].

Влияние на сигнальный путь 20-гидроксиэкдизона

Известно, что продолжительность жизни дрозофилы в значительной степени зависит от сигнального пути 20Э, стероидного гормона, который является основным регулятором развития насекомых, контролирующим развитие и репродукцию. Этот путь также участвует в проявлении индуцированных *Wolbachia* репродуктивных фенотипов [106, 107].

Было обнаружено, что дрозофилы, гетерозиготные по мутации в гене *EcR^{V559fs}*, кодирующем рецептор 20Э, имеют увеличенную продолжительность жизни и устойчивость к стрессу без явного дефицита двигательной активности или фертильности [108]. Самки мух штамма DTS-3/+, которые являются мутантами по гену дефектной линьки (*mld*), участвующему в биосинтезе 20Э, также демонстрируют повышенную продолжительность жизни при культивировании при 29°C. Было высказано предположение, что *Wolbachia* продуцирует специфические регуляторы, способные взаимодействовать как прямо, так и косвенно с рецептором 20Э, тем самым модулируя передачу сигналов последнего [109]. Эти находки подтверждают, что экдистероидный путь может участвовать в обеспечиваемых *Wolbachia* изменениях продолжительности жизни у *D. melanogaster*.

Влияние на сигнальный путь ювенильного гормона

Показано, что *Wolbachia* способна стимулировать экспрессию генов сигнального пути ЮГ и

влиять на уровень его метаболизма у *D. melanogaster* [68, 110]. Известно, что ЮГ имеет связи с экдистероидными путями [111–114], а также с передачей сигналов инсулина [112]. Лиу и соавт. [110] показали, что у *D. melanogaster* инфекция *Wolbachia* приводит к значительной активации генов *Jhamt* и *Met*, которые кодируют фермент синтеза ЮГ и его рецептор и играют ключевую роль в пути передачи сигналов гормона. Результаты этого исследования свидетельствуют, что *Wolbachia* может усиливать передачу сигналов ЮГ у *Drosophila*.

Влияние на белково-углеводный обмен

Известно, что продолжительность жизни дрозофилы в значительной степени зависит от условий питания, таких как баланс между диетическими белками и углеводами [115]. Понтон и соавт. [116] продемонстрировали, что *Wolbachia* модулирует влияние соотношения белок/углевод (Б: У) на продолжительность жизни *D. melanogaster*. Мухи, корм которых состоял из белков и углеводов в соотношении 1: 16, жили дольше, чем те, которых кормили в соотношении 1: 1, а мухи, которым позволяли выбирать между двумя продуктами для прикорма (чистые дрожжи или раствор сахарозы), имели среднюю продолжительность жизни. Это согласуется с ранее полученными результатами [117], показавшими, что, когда мухам предлагался выбор прикорма, они регулировали потребление макроэлементов, чтобы максимизировать яйценоскость в течение всей жизни, а не долголетие. Не наблюдалось различий в кривых выживаемости для инфицированных и неинфицированных насекомых, которых кормили смесью Б: У 1: 16, и когда мухам предоставляли выбор между двумя продуктами для прикорма. Однако среди насекомых, поедавших корм Б: У 1: 1, неинфицированные мухи жили дольше, чем инфицированные. Было высказано предположение, что эти результаты могут отражать пищевую конкуренцию хозяина и симбионта за углеводы, и это может объяснить, почему инфекция оказывает негативное влияние на продолжительность жизни хозяина. *Wolbachia* обладает ограниченным количеством метаболических путей [118] и в значительной степени зависит от своего хозяина в плане метаболической поддержки [38, 118, 119]. Например, *Wolbachia* использует сахара хозяина для гликолиза [120] и для синтеза липида II [121, 122], необходимого, по предположению авторов, для деления бактерий. Также в этом исследовании инфицированные мухи, выращенные на корме Б: У 1: 1, имели более высокую скорость размножения, чем неинфицированные. Если мухам разрешали выбирать между растворами дрожжей и сахарозы, неинфицированные мухи потребляли белка больше, чем инфицированные. Потребление углеводов практически не различалось у инфицированных и неинфицированных мух. Среднее соотношение

Б: У, выбираемое инфицированными и неинфицированными мухами, составляло 1: 20 и 1: 9 соответственно. Понтон и соавт. высказали предположение, что изменение пищевого поведения инфицированных *Wolbachia* мух может уменьшить эффект инфекции, сокращающий продолжительность жизни, за счет снижения воспроизводства [116].

Влияние на сигнальный путь инсулина/инсулинподобных факторов

Связь между типом питания мух и их продолжительностью жизни, вероятно, опосредована сигнальным путем инсулина/инсулинподобных факторов (IIS), который, как известно, играет решающую роль в регуляции поглощения питательных веществ и метаболизма [123]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что сигнальный путь IIS играет центральную роль в регуляции роста, воспроизводства, стрессоустойчивости и продолжительности жизни всех многоклеточных организмов, в том числе *D. melanogaster* [124–126].

Есть данные, свидетельствующие о том, что *Wolbachia* повышает активность инсулиновой сигнальной системы [95, 127]. Исследуя, как *Wolbachia* взаимодействует с путем IIS *D. melanogaster*, Гренке и соавт. [127] обнаружили, что потеря инсулин-подобных белков, продуцируемых в головном мозге, значительно увеличивает продолжительность жизни, но только в присутствии *Wolbachia*.

Икея и соавт. [95] провели исследование, изучив влияние инфекции *Wolbachia* на ряд связанных с IIS фенотипов у контрольных и мутантных по IIS особей *D. melanogaster*. Авторы показали, что в присутствии *Wolbachia* повсеместная экспрессия доминантно-негативной формы рецептора инсулина (*InRDN*) приводила к умеренной карликовости, снижению плодовитости и увеличению продолжительности жизни самок – всем типичным фенотипам сниженного IIS. В отсутствие *Wolbachia* умеренные эффекты экспрессии *InRDN* усиливались, что приводило к появлению мух с фенотипами, характерными для выраженной недостаточности IIS, включая крайнюю карликовость, стерильность, повышенное содержание жира и сокращение продолжительности жизни. Отсутствие *Wolbachia* у мутантных мух приводило к снижению плодовитости и веса взрослых особей по сравнению с инфицированными мухами тех же генотипов, но не влияло на продолжительность жизни [95]. То есть можно предположить, что *Wolbachia* частично компенсировала дефекты, вызываемые у хозяина нарушением инсулинового сигналинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние *Wolbachia* на внутривидовую конкуренцию хозяина опосредуется через изменения в гормональном статусе последнего. *Wolbachia* кон-

тролирует множество путей и процессов, необходимых для жизнеспособности ее хозяина, таких как устойчивость к стрессу, иммунный ответ, энергетический метаболизм, защита от окислительного стресса и другие ключевые функции выживания. И, судя по всему, влияние *Wolbachia* в целом направлено на увеличение приспособленности хозяина, повышая устойчивость к факторам среды и плодовитость, что не всегда сопровождается увеличением продолжительности жизни, а иногда и сокращает ее.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 21-14-00090).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует.

ВКЛАД АВТОРОВ

Написание манускрипта (Е.В. Бурдина), редактирование манускрипта (Н.Е. Грунтенко).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят сотрудников отдела генетики насекомых ИЦиГ СО РАН за плодотворную научную дискуссию в ходе подготовки обзора и Ольгу Шишкину за помощь в подготовке иллюстраций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hertig M (1936) The Rickettsia, *Wolbachia pipientis* (gen. et sp.n.) and associated inclusions of the mosquito, *Culex pipiens*. Parasitology 28 (4): 453–486. <https://doi.org/10.1017/S0031182000022666>
- Kriesner P, Conner WR, Weeks AR, Turelli M, Hoffmann AA (2016) Persistence of a *Wolbachia* infection frequency cline in *Drosophila melanogaster* and the possible role of reproductive dormancy. Evolution 70 (5): 979–997. <https://doi.org/10.1111/evo.12923>
- Dobson SL, Bourtzis K, Braig HR, Jones BF, Zhou W, Rousset F, O'Neill SL (1999) *Wolbachia* infections are distributed throughout insect somatic and germ line tissues. Insect Biochem Molec Biol 29 (2): 153–160. [https://doi.org/10.1016/s0965-1748\(98\)00119-2](https://doi.org/10.1016/s0965-1748(98)00119-2)
- Stouthamer R, Breeuwer JA, Hurst GD 1999 *Wolbachia pipientis*: microbial manipulator of arthropod reproduction. Annu Rev Microbiol 53: 71–102. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.53.1.71>
- Werren JH, Baldo L, Clark ME (2008) *Wolbachia*: Master manipulators of invertebrate biology. Nat Rev Microbiol 6 (10): 741–751. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1969>
- Hoffmann AA, Turelli M (1997) Cytoplasmic incompatibility in insects. In: O'Neill S, Hoffmann AA, Werren JH, editors. Influential passengers: Inherited microorganisms and arthropod reproduction. Oxford: Oxford University Press. 42–80.
- Sinkins SP, Walker T, Lynd AR, Steven AR, Makepeace BL, Godfray HC, Parkhill J (2005) *Wolbachia* variability and host effects on crossing type in *Culex mosquitoes*. Nature 436 (7048): 257–260. <https://doi.org/10.1038/nature03629>
- Clark ME, Veneti Z, Bourtzis K, Karr TL (2003) *Wolbachia* distribution and cytoplasmic incompatibility during sperm development: The cyst as the basic cellular unit of CI expression. Mech Dev 120 (2): 185–198. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(02\)00424-0](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00424-0)
- Veneti Z, Clark ME, Zabalou S, Karr TL, Savakis C, Bourtzis K (2003) Cytoplasmic incompatibility and sperm cyst infection in different *Drosophila-Wolbachia* associations. Genetics 164 (2): 545–552. <https://doi.org/10.1093/genetics/164.2.545>
- Pinto SB, Stainton K, Harris S, Kambris Z, Sutton ER, Bonsall MB, Parkhill J, Sinkins SP (2013) Transcriptional regulation of *Culex pipiens* mosquitoes by *Wolbachia* influences cytoplasmic incompatibility. PLoS Pathog 9 (10): e1003647. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003647>
- Boyle L, O'Neill SL, Robertson HM, Karr TL (1993) Interspecific and intraspecific horizontal transfer of *Wolbachia* in *Drosophila*. Science 260 (5115): 1796–1799. <https://doi.org/10.1126/science.8511587>
- Bourtzis K, Nirgianaki A, Markakis G, Savakis C (1996) *Wolbachia* infection and cytoplasmic incompatibility in *Drosophila* species. Genetics 144 (3): 1063–1073. <https://doi.org/10.1093/genetics/144.3.1063>
- Noda H, Koizumi Y, Zhang Q, Deng K (2001) Infection density of *Wolbachia* and incompatibility level in two planthopper species, *Laodelphax striatellus* and *Sogatella furcifera*. IBMB 31 (6–7): 727–737. [https://doi.org/10.1016/s0965-1748\(00\)00180-6](https://doi.org/10.1016/s0965-1748(00)00180-6)
- Noda H, Miyoshi T, Zhang Q, Watanabe K, Deng K, Hoshizaki S (2001) *Wolbachia* infection shared among planthoppers (*Homoptera: Delphacidae*) and their endoparasite (*Strepsiptera: Elenchidae*): A probable case of interspecies transmission. Mol Ecol 10 (8): 2101–2106. <https://doi.org/10.1046/j.0962-1083.2001.01334.x>
- McGraw EA, Merritt DJ, Droller JN, O'Neill SL (2002) *Wolbachia* density and virulence attenuation after transfer into a novel host. Proc Natl Acad Sci U S A 99 (5): 2918–2923. <https://doi.org/10.1073/pnas.052466499>
- Lu P, Bian G, Pan X, Xi Z (2012) *Wolbachia* induces density-dependent inhibition to Dengue Virus in mosquito cells. PLoS Negl Trop Dis 6 (7): e1754. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001754>
- Early AM, Clark AG (2013) Monophyly of *Wolbachia pipientis* genomes within *Drosophila melanogaster*: Geographic structuring, titre variation and host effects across five populations. Mol Ecol 22 (23): 5765–5778. <https://doi.org/10.1111/mec.12530>
- Osborne SE, Iturbe-Ormaetxe I, Brownlie JC, O'Neill SL, Johnson KN (2012) Antiviral protection and the importance of *Wolbachia* density and tissue tropism in *Drosophila simulans*. Appl Environ Microbiol 78 (19): 6922–6929. <https://doi.org/10.1128/AEM.01727-12>

19. *Martinez J, Ok S, Smith S, Snoeck K, Day JP, Jiggins FM* (2015) Should symbionts be nice or selfish? Antiviral effects of *Wolbachia* are costly but reproductive parasitism is not. *PLoS Pathog* 11 (7): e1005021. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005021>
20. *Detcharoen M, Arthofer W, Jiggins FM, Steiner FM, Schlick-Steiner BC* (2020) *Wolbachia* affect behavior and possibly reproductive compatibility but not thermoresistance, fecundity, and morphology in a novel transinfected host, *Drosophila nigrosparsa*. *Ecol Evol* 10: 4457–4470. <https://doi.org/10.1002/ece3.6212>
21. *Moghadam NN, Thorshauge PM, Kristensen TN, de Jonge N, Bahrdorff S, Kjeldal H, Nielsen JL* (2018) Strong responses of *Drosophila melanogaster* microbiota to developmental temperature. *Fly* 12 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1080/19336934.2017.1394558>
22. *Hurst GDD, Johnson AP, Schulenburg JHG, Fuyama Y* (2000) Male-killing *Wolbachia* in *Drosophila*: a temperature-sensitive trait with a threshold bacterial density. *Genetics* 156 (2): 699–709. <https://doi.org/10.1093/genetics/156.2.699>
23. *Serbus LR, White PM, Silva JP, Rabe A, Teixeira L, Albertson R, Sullivan W* (2015) The impact of host diet on *Wolbachia* titer in *Drosophila*. *PLoS Pathog* 11 (3): e1004777. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004777>
24. *Chrostek E, Teixeira L* (2015) Mutualism breakdown by amplification of *Wolbachia* genes. *PLoS Biol* 13 (2): e1002065. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002065>
25. *Yamada R, Floate KD, Riegler M, O'Neill SL* (2007) Male development time influences the strength of *Wolbachia* induced cytoplasmic incompatibility expression in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 177 (2): 801–808. <https://doi.org/10.1534/genetics.106.068486>
26. *Unckless RL, Boelio LM, Herren JK, Jaenike J* (2009) *Wolbachia* as populations within individual insects: Causes and consequences of density variation in natural populations. *Proc Biol Sci* 276 (1668): 2805–2811. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.0287>
27. *Tortosa P, Charlat S, Labbé P, Dehecq JS, Barré H, Weill M* (2010) *Wolbachia* age-sex-specific density in *Aedes albopictus*: A host evolutionary response to cytoplasmic incompatibility? *PLoS One* 5 (3): e9700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009700>
28. *Chrostek E, Marialva MSP, Esteves SS, Weinert LA, Martinez J, Jiggins FM, Teixeira L* (2013) *Wolbachia* variants induce differential protection to viruses in *Drosophila melanogaster*: A phenotypic and phylogenomic analysis. *PLoS Genetics* 9 (12): e1003896. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003896>
29. *Zhao R, Xuan Y, Li X, Xi R* (2008) Age-related changes of germline stem cell activity, niche signaling activity and egg production in *Drosophila*. *Aging Cell* 7 (3): 344–354. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2008.00379.x>
30. *Werren JH* (1997) Biology of *Wolbachia*. *Annu Rev Entomol* 42 (1): 587–609. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.42.1.587>
31. *Frydman HM, Li JM, Robson DN, Wieschaus E* (2006) Somatic stem cell niche tropism in *Wolbachia*. *Nature* 441 (7092): 509–512. <https://doi.org/10.1038/nature04756>
32. *Ote M, Yamamoto D* (2020) Impact of *Wolbachia* infection on *Drosophila* female germline stem cells. *Curr Opin Insect Sci* 37: 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2019.10.001>
33. *Guo Y, Hoffmann AA, Xu XQ, Zhang X, Huang HJ, Ju JF, Gong JT, Hong XY* (2018) *Wolbachia*-induced apoptosis associated with increased fecundity in *Laodelphax striatellus* (Hemiptera: Delphacidae). *Insect Mol Biol* 27 (6): 796–807. <https://doi.org/10.1111/imb.12518>
34. *Okayama K, Katsuki M, Sumida Y, Okada K* (2016) Costs and benefits of symbiosis between a bean beetle and *Wolbachia*. *Animal Behaviour* 119: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2016.07.004>
35. *Teixeira L, Ferreira Á, Ashburner M* (2008) The bacterial symbiont *Wolbachia* induces resistance to RNA viral infections in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Biol* 6 (12): e2. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000002>
36. *Hedges LM, Brownlie JC, O'Neill SL, Johnson KN* (2008) *Wolbachia* and virus protection in insects. *Science* 322 (5902): 702. <https://doi.org/10.1126/science.1162418>
37. *Osborne SE, San Leong Y, O'Neill SL, Johnson KN* (2009) Variation in antiviral protection mediated by different *Wolbachia* strains in *Drosophila simulans*. *PLoS Pathog* 5 (11): e1000656. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000656>
38. *Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, Lu G, Pyke AT, Hedges LM, Rocha BC, Hall-Mendelin S, Day A, Riegler M, Hugo LE, Johnson KN, Kay BH, McGraw EA, van den Hurk AF, Ryan PA, O'Neill SL* (2009) *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and Plasmodium. *Cell* 139 (7): 1268–1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.042>
39. *Johnson KN* (2015) Bacteria and antiviral immunity in insects. *Curr Opin Insect Sci* 8: 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2015.01.008>
40. *Glaser RL, Meola MA* (2010) The native *Wolbachia* endosymbionts of *Drosophila melanogaster* and *Culex quinquefasciatus* increase host resistance to West Nile virus infection. *PLoS ONE* 5: e11977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011977>
41. *van den Hurk AF, Hall-Mendelin S, Pyke AT, Frentiu FD, McElroy K, Day A, Higgs S, O'Neill SL* (2012) Impact of *Wolbachia* on infection with Chikungunya and Yellow Fever Viruses in the mosquito vector *Aedes aegypti*. *PLOS Negl Trop Dis* 6 (11): e1892. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001892>
42. *Braquart-Varnier C, Lachat M., Herbinière J, Johnson M, Caubet Y, Bouchon D, Sicard M* (2008) *Wolbachia* mediate variation of host immunocompetence, *PLoS One* 3 (9): e3286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003286>
43. *Martinez J, Longdon B, Bauer S, Chan YS, Miller WJ, Bourtzis K, Teixeira L, Jiggins FM* (2014) Symbionts commonly provide broad spectrum resistance to viruses in insects: a comparative analysis of *Wolbachia* strains. *PLoS Pathog* 10: e1004369. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004369>

44. *Chrostek E, Martins NE, Marialva MS, Teixeira L* (2020) *Wolbachia*-conferred antiviral protection is determined by developmental temperature. *mBio* 12 (5): e0292320. <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.169169>
45. *Pan X, Zhou G, Wu J, Bian G, Lu P, Raikhel AS, Xi Z* (2012) *Wolbachia* induces reactive oxygen species (ROS)-dependent activation of the Toll pathway to control dengue virus in the mosquito *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109 (1): E23–E31. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116932108>
46. *McMeniman CJ, Lana RV, Cass BN, Fong AWC, Sidhu M, Wang YF, O'Neill SL* (2009) Stable introduction of a life-shortening *Wolbachia* infection into the mosquito *Aedes aegypti*. *Science* 323 (5910): 141–144. <https://doi.org/10.1126/science.1165326>
47. *Hussain M, Frentiu FD, Moreira LA, O'Neill SL, Asgari S* (2011) *Wolbachia* uses host microRNAs to manipulate host gene expression and facilitate colonization of the dengue vector *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 (22): 9250–9255. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105469108>
48. *Zhang G, Hussain M, O'Neill SL, Asgari S* (2013) *Wolbachia* uses a host microRNA to regulate transcripts of a methyltransferase, contributing to dengue virus inhibition in *Aedes aegypti*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110 (25): 10276–10281. <https://doi.org/10.1073/pnas.1303603110>
49. *Pimentel AC, Cesar CS, Martins M, Cogni R* (2021) The antiviral effects of the symbiont bacteria *Wolbachia* in insects. *Front Immunol* 11: 626329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626329>
50. *Martinez J, Tolosana I, Ok S, Smith S, Snoeck K, Day JP, Jiggins FM* (2017) Symbiont strain is the main determinant of variation in *Wolbachia*-mediated protection against viruses across *Drosophila* species. *Mol Ecol* 26: 4072–4084. <https://doi.org/10.1111/mec.14164>
51. *Graham RI, Grzywacz D, Mushobozi WL, Wilson K* (2012) *Wolbachia* in a major African crop pest increases susceptibility to viral disease rather than protects. *Ecol Lett* 15: 993–1000. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2012.01820.x>
52. *Александров ИД, Александрова МВ, Горячева ИИ, Рощина НВ, Шайкевич ЕВ, Захаров ИА* (2007) Удаление эндосимбионта *Wolbachia* специфически снижает конкурентоспособность и продолжительность жизни самок и конкурентоспособность мух лабораторной линии *Drosophila melanogaster*. *Генетика* 43 (10): 1372–1378. [*Alexandrov ID, Alexandrova MV, Goryacheva II, Rochina NV, Shaikevich EV, Zakharov IA* (2007) Removing endosymbiotic *Wolbachia* specifically decreases lifespan of females and competitiveness in a laboratory strain of *Drosophila melanogaster*. *Генетика* 43 (10): 1147–1152 (In Russ)]. <https://doi.org/10.1134/S1022795407100080>
53. *Вайсман НЯ, Илинский ЮЮ, Голубовский МД* (2009) Популяционно-генетический анализ продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*: сходные эффекты эндосимбионта *Wolbachia* и опухолевого супрессора Igl в условиях температурного стресса. *ЖОБ* 70 (5): 438–447. [*Vaïsmān NI, Ilinskii II, Golubovskii MD* (2009) Population genetic analysis of *D. melanogaster* longevity: Similar effects of endosymbiont *Wolbachia* and tumor suppressor Igl under conditions of temperature stress. *Zh Obshch Biol* 70 (5): 438–447 (In Russ)].
54. *Min KT, Benzer S* (1997) *Wolbachia*, normally a symbiont of *Drosophila*, can be virulent, causing degeneration and early death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 (20): 10792–10796. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.10792>
55. *Strunov AA, Ilinskii YY, Zakharov IK, Kiseleva EV* (2013) Effect of high temperature on survival of *Drosophila melanogaster* infected with pathogenic strain of *Wolbachia* bacteria. *Russ J Genet: Appl. Research* 3 (6): 435–443. <https://doi.org/10.1134/S2079059713060099>
56. *Fry AJ, Rand DM* (2002) *Wolbachia* interactions that determine *Drosophila melanogaster* survival. *Evolution* 56 (10): 1976–1981. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2002.tb00123.x>
57. *Fry AJ, Palmer MR, Rand DM* (2004) Variable fitness effects of *Wolbachia* infection in *Drosophila melanogaster*. *Heredity* 93 (4): 379–389. <https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6800514>
58. *Libert S, Chao Y, Chu X, Pletcher SD* (2006) Trade-offs between longevity and pathogen resistance in *Drosophila melanogaster* are mediated by NFκB signaling. *Ageing Cell* 5 (6): 533–543. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00251.x>
59. *Pragya P, Shukla AK, Murthy RC, Abdin MZ, Kar Chowdhuri D* (2014) Over-expression of superoxide dismutase ameliorates Cr(VI) induced adverse effects via modulating cellular immune system of *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE* 9 (2): e88181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088181>
60. *Capobianco F, Nandkumar S, Parker JD* (2018) *Wolbachia* affects survival to different oxidative stressors dependent upon the genetic background in *Drosophila melanogaster*. *Physiol Entomol* 43: 239–244. <https://doi.org/10.1111/phen.12252>
61. *Hosamani R, Muralidhara* (2013) Acute exposure of *Drosophila melanogaster* to paraquat causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Arch Insect Biochem Physiol* 83 (1): 25–40. <https://doi.org/10.1002/arch.21094>
62. *Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, Moncada S* (1988) L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 153 (3): 1251–1256. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(88\)81362-7](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(88)81362-7)
63. *Luckhart S, Vodovotz Y, Ciu L, Rosenberg R* (1998) The mosquito *Anopheles stephensi* limits malaria parasite development with inducible synthesis of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (10): 5700–5705. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.10.5700>
64. *Kraaijeveld AR, Elrayes NP, Schuppe H, Newland PL* (2011) L-arginine enhances immunity to parasitoids in *Drosophila melanogaster* and increases NO production in lamellocytes. *Dev Comp Immunol* 35 (8): 857–864. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2011.03.019>
65. *Bruckdorfer R* (2005) The basics about nitric oxide. *Mol Aspects Med* 26 (1–2): 3–31. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.09.002>

66. *Serga SV, Maistrenko OM, Rozhok AI, Mousseau TA, Kozzeretska IA* (2014) Fecundity as one of possible factors contributing to the dominance of the wMel genotype of *Wolbachia* in natural populations of *Drosophila melanogaster*. *Symbiosis* 63(1):11–17. <https://doi.org/10.1007/s13199-014-0283-1>
67. *Gruntenko NE, Ilinsky YY, Adonyeva NV, Burdina EV, Bykov RA, Menshanov PN, Rauschenbach IY* (2017) Various *Wolbachia* genotypes differently influence host *Drosophila* dopamine metabolism and survival under heat stress conditions. *BMC Evol Biol* 17(2):252. <https://doi.org/10.1186/s12862-017-1104-y>
68. *Gruntenko NE, Karpova EK, Adonyeva NV, Andreenkova OV, Burdina EV, Ilinsky YY, Bykov RA, Menshanov PN, Rauschenbach IY* (2019) *Drosophila* female fertility and juvenile hormone metabolism depends on the type of *Wolbachia* infection. *J Exp Biol* 222 (4): jeb195347. <https://doi.org/10.1242/jeb.195347>
69. *Rauschenbach IY, Adonyeva NV, Karpova EK, Ilinsky YY, Gruntenko NE* (2018) Effect of gonadotropic hormones on stress resistance of *Drosophila melanogaster* females infected with different *Wolbachia pipientis* genotypes. *Russ J Genet* 54 (7): 871–873. <https://doi.org/10.1134/S1022795418070128>
70. *Burdina EV, Bykov RA, Menshanov PN, Ilinsky YY, Gruntenko NE* (2021) Unique *Wolbachia* strain wMelPlus increases heat stress resistance in *Drosophila melanogaster*. *Arch Insect Biochem Physiol* 106 (4): e21776. <https://doi.org/10.1002/arch.21776>
71. *Brownlie JC, Cass BN, Riegler M, Witsenburg JJ, Iturbe-Ormaetxe I, McGraw EA, O'Neill SL* (2009) Evidence for metabolic provisioning by a common invertebrate endosymbiont, *Wolbachia pipientis*, during periods of nutritional stress. *PLoS Pathog* 5 (4): e1000368. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000368>
72. *Kremer N, Voronin D, Charif D, Mavingui P, Mollereau B, Vavre F* (2009) *Wolbachia* interferes with ferritin expression and iron metabolism in insects. *PLoS Pathog* 5 (10): e1000630. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000630>
73. *Hosokawa T, Koga R, Kikuchi Y, Meng XY, Fukatsu T* (2010) *Wolbachia* as a bacteriocyte-associated nutritional mutualist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 (2): 769–774. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911476107>
74. *Koukou K, Pavlikaki H, Kiliass G, Werren JH, Bourtzis K, Alahiotis SN* (2006) Influence of antibiotic treatment and *Wolbachia* curing on sexual isolation among *Drosophila melanogaster* cage populations. *Evolution* 60 (1): 87–96. <https://doi.org/10.1554/05-374.1>
75. *Miller WJ, Ehrman L, Schneider D* (2010) Infectious speciation revisited: Impact of symbiont-depletion on female fitness and mating behavior of *Drosophila paulistorum*. *PLoS Path* 6 (12): e1001214. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001214>
76. *Пантелеев ДЮ, Горячева ИИ, Андрианов БВ, Резник НЛ, Лазебный ОЕ, Куликов АМ* (2007) Эндосимбиотическая бактерия *Wolbachia* повышает неспецифическую устойчивость к энтомопатогенам и изменяет поведение *Drosophila melanogaster*. *Генетика* 43 (9): 1277–1280. [Panteleev DY, Goryacheva II, Andrianov BV, Reznik NL, Lazebny OE, Kulikov AM] (2007) The endosymbiotic bacterium *Wolbachia* enhances the nonspecific resistance to insect pathogens and alters behavior of *Drosophila melanogaster*. *Genetika* 43 (9): 1277–1280 (In Russ)].
77. *Okayama K, Katsuki M, Sumida Y, Okada K* (2016) Costs and benefits of symbiosis between a bean beetle and *Wolbachia*. *Animal Behav* 119: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2016.07.004>
78. *Evans O, Caragata EP, McMeniman CJ, Woolfit M, Green DC, Williams CR, Franklin CE, O'Neill SL, McGraw EA* (2009) Increased locomotor activity and metabolism of *Aedes aegypti* infected with a life-shortening strain of *Wolbachia pipientis*. *J Exp Biol* 212 (10): 1436–1441. <https://doi.org/10.1242/jeb.028951>
79. *Riegler M, Sidhu M, Miller WJ, O'Neill SL* (2005) Evidence for a global *Wolbachia* replacement in *Drosophila melanogaster*. *Current Biol* 15 (15): 1428–1433. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.06.069>
80. *Илинский ЮЮ, Захаров ИК* (2007) Эндосимбионт *Wolbachia* в евразийских популяциях *Drosophila melanogaster*. *Генетика* 7 (43): 905–915. [Ilinsky Y, Zakharov I] (2007) The endosymbiont *Wolbachia* in Eurasian populations of *Drosophila melanogaster*. *Genetika* 43 (7): 905–915 (In Russ)].
81. *Nunes M, Nottle V, Schlotterer C* (2008) Nonrandom *Wolbachia* infection status of *Drosophila melanogaster* strains with different mtDNA haplotypes. *Mol Biol Evol* 25: 2493–2498. <https://doi.org/10.1093/molbev/msn199>
82. *Ilinsky Y* (2013) Coevolution of *Drosophila melanogaster* mtDNA and *Wolbachia* genotypes. *PLoS ONE* 8: e54373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054373>
83. *Bykov RA, Yudina MA, Gruntenko NE, Zakharov IK, Voloshina MA, Melashchenko ES, Danilova MV, Mazunin IO, Ilinsky YY* (2019) Prevalence and genetic diversity of *Wolbachia* endosymbiont and mtDNA in Palearctic populations of *Drosophila melanogaster*. *BMC Evol Biol* 19 (1): 48. <https://doi.org/10.1186/s12862-019-1372-9>
84. *Ilinskii YY, Zakharov IK* (2007) Infection of the Uman' population of *Drosophila melanogaster* with the cytoplasmic endosymbiont *Wolbachia*. *Dokl Biol Sci* 413 (4): 166–168. <https://doi.org/10.1134/S0012496607020238>
85. *Riegler M, Iturbe-Ormaetxe I, Woolfit M, Miller WJ, O'Neill SL* (2012) Tandem repeat markers as novel diagnostic tools for high resolution fingerprinting of *Wolbachia*. *BMC Microbiol* 12 (1): S12. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-S1-S12>
86. *Zhukova MV, Kiseleva E* (2012). The virulent *Wolbachia* strain wMelPop increases the frequency of apoptosis in the female germline cells of *Drosophila melanogaster*. *BMC Microbiol* 12 (1): S15. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-S1-S15>
87. *McGraw EA, Merritt DJ, Droller JN, O'Neill SL* (2001) *Wolbachia*-mediated sperm modification is dependent on the host genotype in *Drosophila*. *Proc Biol Sci* 268 (1485): 2565–2570. <https://doi.org/10.1098/rspb.2001.1839>

88. *Suh E, Mercer DR, Fu Y, Dobson SL* (2009) Pathogenicity of life-shortening *Wolbachia* in *Aedes albopictus* after transfer from *Drosophila melanogaster*. *Appl Environ Microbiol* 75 (24): 7783–7788. <https://doi.org/10.1128/AEM.01331-09>
89. *Duarte EH, Carvalho A, Verde UDC, Lisboa U* (2020) Forward genetics in *Wolbachia*: Regulation of *Wolbachia* proliferation by the amplification and deletion of an addictive genomic island. *PLoS Genet* 17 (6): e1009612. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009612>
90. *Hoffmann AA, Clancy DJ, Merton E* (1994) Cytoplasmic incompatibility in Australian populations of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 136 (3): 993–999. <https://doi.org/10.1093/genetics/136.3.993>
91. *Hoffmann AA, Hercus M, Dagher H* (1998) Population dynamics of the *Wolbachia* infection causing cytoplasmic incompatibility in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 148 (1): 221–231. <https://doi.org/10.1093/genetics/148.1.221>
92. *Verspoor RL, Haddrill PR* (2011) Genetic diversity, population structure and *Wolbachia* infection status in a worldwide sample of *Drosophila melanogaster* and *D. simulans* populations. *PLoS One* 6 (10): e26318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026318>
93. *Richardson MF, Weinert LA, Welch JJ, Linheiro RS, Magwire MM, Jiggins FM, Bergman CM* (2012) Population genomics of the *Wolbachia* endosymbiont in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Biol* 8: e1003129. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003129>
94. *Starr DJ, Cline TW* (2000) A host parasite interaction rescues *Drosophila* oogenesis defects. *Nature* 418 (6893): 76–79. <https://doi.org/10.1038/nature00843>
95. *Ikeya T, Broughton S, Alic N* (2009) The endosymbiont *Wolbachia* increases insulin/IGF-like signaling in *Drosophila*. *Proc R Soc B* 276 (1674): 3799–3807. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.0778>
96. *Илинский ЮЮ, Захаров ИК*, 2009. Цитоплазматическая несовместимость у *Drosophila melanogaster*, обусловленная различными генотипами *Wolbachia*. *Симбиогенетика* 7 (2): 11–18. [Илинский YY, Zakharov IK (2009) Cytoplasmic incompatibility in *Drosophila melanogaster* due to different *Wolbachia* genotypes. *Ecological Genetics* 7 (2): 11–18 (In Russ)]. <https://doi.org/10.17816/ecogen7211-18>
97. *Gruntenko NE, Rauschenbach IY* (2008) Interplay of JH, 20E and biogenic amines under normal and stress conditions and its effect on reproduction. *J Insect Physiol* 54 (6): 902–908. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2008.04.004>
98. *Johnson EC, White MP* (2009) Stressed-out insects: Hormonal actions and behavioral modifications. *Hormones, brain and behavior*. Elsevier Acad Press P. 1069–1096.
99. *Even N, Devaud JM, Barron AB* (2012) General stress responses in the honey bee. *Insects* 3 (4): 1271–1298. <https://doi.org/10.3390/insects3041271>
100. *Jones BE* (2005) From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci* 26 (11): 578–586. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.09.009>
101. *Liu Q, Liu S, Kodama L, Driscoll MR, Wu MN* (2012) Two dopaminergic neurons signal to the dorsal fan-shaped body to promote wakefulness in *Drosophila*. *Curr Biol* 22 (22): 2114–2123. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.09.008>
102. *Zimmerman JE, Chan MT, Lenz OT, Keenan BT, Maislin G, Pack AI* (2017) Glutamate is a wake active neurotransmitter in *Drosophila melanogaster*. *Sleep* 40 (2): zsw046. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw046>
103. *Adonyeva NV, Burdina EV, Bykov RA, Gruntenko NE, Rauschenbach IY* (2019) Genotype of *Wolbachia pipientis* endosymbiont affects octopamine metabolism in *Drosophila melanogaster* females. *Russ J Genet* 55 (5): 653–655. <https://doi.org/10.1134/S1022795419050028>
104. *Rohrscheib CE, Bondy E, Josh P, Riegler M, Eyles D, van Swinderen B, Weible MW, Brownlie JC* (2015) *Wolbachia* influences the production of octopamine and affects *Drosophila* male aggression. *Appl Environ Microbiol* 81 (14): 4573–4580. <https://doi.org/10.1128/AEM.00573-15>
105. *Bi J, Sehgal A, Williams JA, Wang YF* (2018) *Wolbachia* affects sleep behavior in *Drosophila melanogaster*. *J Insect Physiol* 107: 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2018.02.011>
106. *Negri I, Pellecchia M, Gre've P, Daffonchio D, Bandi C, Alma A* (2010) Sex and stripping: the key to the intimate relationship between *Wolbachia* and host. *Commun Integr Biol* 3 (2): 110–115. <https://doi.org/10.4161/cib.3.2.10520>
107. *Negri I* (2011) *Wolbachia* as an “infectious” extrinsic factor manipulating host signaling pathways. *Front Endocrinol* 2: 115. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00115>
108. *Simon AF, Shih C, Mack A, Benzer S* (2003) Steroid control of longevity in *Drosophila melanogaster*. *Science* 299 (5611): 1407–1410. <https://doi.org/10.1126/science.1080539>
109. *Negri I, Pellecchia M* (2012) Sex steroids in insects and the role of the endosymbiont *Wolbachia*: a new perspective. In: *Raghvendra KD* (ed) *Sex hormones*, InTech publisher, p 353–374.
110. *Liu C, Wang JL, Zheng Y, Xiong EJ, Li JJ, Yuan LL, Yu XQ, Wang YF* (2014) *Wolbachia*-induced paternal defect in *Drosophila* is likely by interaction with the juvenile hormone pathway. *Insect Biochem Mol Biol* 49: 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2014.03.014>
111. *Richard DS, Jones JM, Barbarito MR, Cerula S, Detweiler JP, Fisher SJ, Brannigan DM, Scheswohl DM* (2001) Vitellogenesis in diapausing and mutant *Drosophila melanogaster*: further evidence for the relative roles of ecdysteroids and juvenile hormones. *J Insect Physiol* 47 (8): 905–913. [https://doi.org/10.1016/S0022-1910\(01\)00063-4](https://doi.org/10.1016/S0022-1910(01)00063-4)
112. *Flatt T, Tu MP, Tatar M* (2005) Hormonal pleiotropy and the juvenile hormone regulation of *Drosophila* development and life history. *Bioessays* 27 (10): 999–1010.

- <https://doi.org/10.1002/bies.20290>
113. Li M, Mead EA, Zhu J (2011) Heterodimer of two bHLH-PAS proteins mediates juvenile hormone-induced gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 (2): 638–643. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013914108>
 114. Hiruma K, Kaneko Y (2013) Hormonal regulation of insect metamorphosis with special reference to juvenile hormone biosynthesis. *Curr Top Dev Biol* 103: 73–100. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385979-2.00003-4>
 115. Simpson SJ, Raubenheimer D (2012) The nature of nutrition: a unifying framework from animal adaptation to human obesity. Princeton Univer Press, Princeton.
 116. Ponton F, Wilson K, Holmes A, Raubenheimer D, Robinson KL, Simpson SJ (2015) Macronutrients mediate the functional relationship between *Drosophila* and *Wolbachia*. *Proc Biol Sci* 282 (1800): 20142029. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.2029>
 117. Lee KP, Simpson SJ, Clissold FJ, Brooks R, Ballard JW, Taylor PW, Soran N, Raubenheimer D (2008) Lifespan and reproduction in *Drosophila*: new insights from nutritional geometry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 (7): 2498–2503. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710787105>
 118. Wu M, Sun LV, Vamathevan J, Riegler M, Deboy R, Brownlie JC, McGraw EA, Martin W, Esser C, Ahmadinejad N, Wiegand C, Madupu R, Beanan MJ, Brinkac LM, Daugherty SC, Durkin AS, Kolonay JF, Nelson WC, Mohamoud Y, Lee P, Berry K, Young MB, Utterback T, Weidman J, Nierman WC, Paulsen IT, Nelson KE, Tettelin H, O'Neill SL, Eisen JA (2004) Phylogenomics of the reproductive parasite *Wolbachia pipientis* wMel: a streamlined genome overrun by mobile genetic elements. *PLoS Biol* 2 (3): E69. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020069>
 119. Caragata EP, Rancès E, Hedges LM, Gofton AW, Johnson KN, O'Neill SL, McGraw EA (2013) Dietary cholesterol modulates pathogen blocking by *Wolbachia*. *PLoS Pathog* 9 (6): e1003459. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003459>
 120. Markov AV, Zakharov-Gezekhus IA (2006) The parasitic bacterium *Wolbachia* and the origin of the eukaryotic cell. *Paleontol J* 40: 115–124. <https://doi.org/10.1134/S0031030106020018>
 121. Henrichfreise B, Schiefer A, Schneider T, Nzukou E, Poellinger C, Hoffmann TJ, Johnston KL, Moelleken K, Wiedemann I, Pfarr K, Hoerauf A, Sahl HG (2009) Functional conservation of the lipid II biosynthesis pathway in the cell wall-less bacteria *Chlamydia* and *Wolbachia*: why is lipid II needed? *Mol Microbiol* 73 (5): 913–923. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2009.06815.x>
 122. Vollmer J, Schiefer A, Schneider T, Jülicher K, Johnston KL, Taylor MJ, Sahl HG, Hoerauf A, Pfarr K (2013) Requirement of lipid II biosynthesis for cell division in cell wall-less *Wolbachia*, endobacteria of arthropods and filarial nematodes. *Int J Med Microbiol* 303 (3): 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.01.002>
 123. Nässel DR, Liu Y, Luo J (2015) Insulin/IGF signaling and its regulation in *Drosophila*. *Gen Comp Endocrinol* 221: 255–266. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.11.021>
 124. Junnila RK, List EO, Berryman DE, Murrey JW, Kopchick JJ (2013) The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol* 9 (6): 366–376. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.67>
 125. Sadagurski M, White MF (2013) Integrating metabolism and longevity through insulin and IGF1 signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42 (1): 127–148. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.11.008>
 126. Wang L, Karpac J, Jasper H (2014) Promoting longevity by maintaining metabolic and proliferative homeostasis. *J Exp Biol* 217 (1): 109–118. <https://doi.org/10.1242/jeb.089920>
 127. Grönke S, Clarke DF, Broughton S, Andrews TD, Partridge L (2010) Molecular evolution and functional characterization of *Drosophila* insulin-like peptides. *PLoS Genet* 6 (2): e1000857. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000857>

Physiological Aspects of *Wolbachia pipientis*–*Drosophila melanogaster* Relationship

E. V. Burdina^{a,#} and N. E. Gruntenko^a

^aInstitute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

[#]e-mail: bella79@list.ru

The intracellular bacterium *Wolbachia pipientis* is one of the most common prokaryotic symbionts of invertebrates. It is able to affect host species reproduction, thus contributing to the spread of the bacteria in host populations via increasing the number of infected females. However, while the main effects of *Wolbachia* are well documented, the mechanisms of reproductive anomalies it evokes and positive effects it exerts on the host fitness remain largely understudied. This review addresses various aspects of *Wolbachia* effects on host physiology and fitness with a special focus on the symbiotic system *Wolbachia pipientis*–*Drosophila melanogaster*, specifically *Wolbachia* influence on host hormonal status and host resistance to stress, viral infection, fecundity, and lifespan.

Keywords: *Wolbachia*, *Drosophila melanogaster*, symbiosis, fitness, entomological endocrinology