ОНТОГЕНЕЗ, 2023, том 54, № 6, с. 377–383

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 575,592

ОСОБЕННОСТИ ЭКТОПИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ АРИЛ-ГИДРОКАРБОНОВОГО РЕЦЕПТОРА ЧЕЛОВЕКА, МЫШИ И ДРОЗОФИЛЫ В ТКАНЯХ *Drosophila melanogaster*

© 2023 г. Д. Ю. Баранова[a, #], А. А. Акишина[b, #], Р. О. Черезов[b], Д. А. Куликова[b], И. Б. Мерцалов[b], О. Б. Симонова[b], Ю. Е. Воронцова[b, *]

[a]*Институт биологии и химии, ФГБОУ ВО "Московский педагогический государственный университет", ул. Малая Пироговская, 1, стр. 1, Москва, 119992 Россия*

[b]*ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул. Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия*

**e-mail: vorontsova@idbras.ru*

Поступила в редакцию 17.01.2023 г.
После доработки 27.07.2023 г.
Принята к публикации 17.08.2023 г.

Арил-гидрокарбоновый (диоксиновый) рецептор Aryl hydrocarbon receptor, AHR является лиганд-зависимым транскрипционным фактором, чьи гены-мишени играют основополагающую роль в детоксикации организма, регуляции процессов развития, поддержании гомеостаза, а также в возникновении онкологических и аутоиммунных заболеваний и метаболизме лекарственных соединений. Высокий консерватизм AHR позвоночных позволил нам исследовать его функции *in vivo*, используя особей *Drosophila melanogaster*, трансформированных геном AHR человека или мыши, и сравнить эктопический эффект их экспрессии с экспрессией гена *spineless*, гомолога AHR дрозофилы. В работе впервые показано, что в эмбриогенезе дрозофилы, в ножных имагинальных дисках и в соматических клетках половой системы самок AHR позвоночных проявляет свою функциональную активность в отсутствии экзогенных лигандов.

Ключевые слова: арил-гидрокарбоновый рецептор AHR, *spineless*, эктопическая экспрессия, лиганд, *Drosophila melanogaster*

DOI: 10.31857/S0475145023060034, **EDN:** GEJATJ

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых факторов регуляции метаболического ответа клеток эукариот на действие ксенобиотиков является арил-гидрокарбоновый (диоксиновый) рецептор (AHR). В неактивном состоянии AHR присутствует в цитозоле клетки в виде белкового комплекса, в результате связывания с лигандами экзо- или эндогенной природы он активируется, претерпевает конформационные изменения и перемещается в ядро, где связывается с диоксин-чувствительными элементами в промоторах генов-мишеней и активирует их транскрипцию (Denison, Nagy, 2003). AHR играет важную роль в ряде биологических процессов, среди которых регуляция иммунного ответа, детоксикация ксенобиотиков, регуляция процессов развития, поддержание гомеостаза и поляризация клеток (Lin et al., 2022). AHR также активируется при клеточном стрессе, изменяя экспрессию соответствующих генов и вызывая остановку клеточного цикла (Wright et al., 2017). Кроме того, AHR обеспечивает восприятие организмом изменения циркадного ритма, модулируя экспрессию генов антиоксидантной системы и, соответственно, регулируя функции клеток, обеспечивающих защиту от окислительного стресса (Vogel et al., 2020). Постоянные колебания уровня AHR в клетках не несут серьезных последствий для организма, однако увеличение его концентрации приводит к возникновению тех или иных нарушений развития на стадии закладки органов и тканей, а также негативно отражается на функционировании важнейших систем эукариот: нервной, иммунной, генеративной, сердечно-сосудистой и эндокринной (Vogel et al., 2020; Lin et al., 2022). Понижение же уровня его экспрессии часто сопровождается возникновением онкологических заболеваний и нарушением защитных функций организма в результате токсического воздействия ксенобиотиков (Vogel et al., 2020; Zhang et al., 2023). Однако, на сегодняшний день данных о регуляции функций AHR в организме животных недостаточно. В частности, неизвест-

[#] Авторы внесли одинаковый вклад.

ны эндогенные факторы, способные контролировать его активность.

Наиболее изучены белки AHR у позвоночных, в частности у мыши и человека. Несмотря на высокую гомологию лиганд-связывающего PAS-домена у AHR мыши и человека, его аффиность к лигандам может быть разная (Flaveny, Perdew, 2009; Xu et al., 2021). Чаще всего эксперименты выполняют на клеточных культурах, что ограничивает понимание последствий эктопической экспрессии AHR на процессы развития в условиях *in vivo*. Целью настоящей работы является сравнение влияния эктопической экспрессии AHR мыши и человека в организме дрозофилы. Это позволит создать модельную систему для поиска высококонсервативных эндогенных лигандов арил-гидрокарбонового рецептора. Использование трансгенных линий *Drosophila melanogaster* открывает возможности для более точной оценки последствий влияния эктопической экспрессии AHR на процессы развития организма в условиях *in vivo*, что имеет большое преимущество перед исследованиями, проводимыми на клеточных культурах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались трансформированные линии дрозофил с индуцибельной экспрессией генов *AHR* человека (*hAHR*), мыши (*mAHR*) и дрозофилы (*spineless, ss,* гомолог *AHR*), поставленные под контроль индуцибельного дрожжевого энхансерного элемента *UAS*, позволяющего активировать их при помощи *GAL4*-тканеспецифических драйверов (Brand, Perimon, 1993). Репортерная линия *UAS-hAHR* создана нами ранее (Akishina et al., 2017), линии *UAS-mAHR* и *UAS-ss* описаны и любезно предоставлены коллегами из Университета Сассекса (Cespedes et al., 2010).

Для активации транскрипции генов *hAHR*, *mAHR* и *ss* в геноме дрозофилы использовались следующие *GAL4*-драйверные линии: *GMR-GAL4* (генотип: *p{w^{+m}GAL4-ninaE.GMR}12*) – обеспечивает тканеспецифическую экспрессию в глазных структурах; *Tub-GAL4* (генотип: *p{w^{-}tubP-GAL4}LL7/TM6,Tb*) – обеспечивает индукцию убиквитарной экспрессии; *Dll-GAL4* (генотип: *P{GawB}Dll^{md23}/CyO*) – обеспечивает индукцию в ножных имагинальных дисках; *Tj-GAL4* (генотип: *p{tj-GAL4.U}*) – обеспечивает индукцию в соматических клетках половой системы дрозофилы; *GawBDJ695-GAL4* (генотип: *p{GawB}DJ695*) – обеспечивает индукцию в нервной системе имаго; *GawB389-GAL4* (генотип: *w**; *p{w^{+m}W.hs = = GawB}389*) – обеспечивает индукцию в нервной системе эмбрионов. Все драйверные линии получены из мировой коллекции (Bloomington Drosophila Stock Center, США).

Для индукции экспрессии репортерных трансгенных конструкций виргинных самок каждой из драйверных линий скрещивали с самцами из репортерных линий. Все скрещивания проводили при температуре 25°C на стандартной питательной среде.

Для экспериментов по оценке выживаемости дрозофил и определения стадии летальности предварительно были получены особи: 1) *UAS-ss*; *UAS-GFP*, 2) *UAS-hAHR*; *UAS-GFP*, 3) *UAS-mAHR*; *UAS-GFP* с дополнительной индукцией флуоресцентного белка GFP для визуализации особей нужного генотипа на ранних стадиях развития. В экспериментах с линиями *Dll-Gal4*, *GawBDJ695-GAL4* и *GawB389-GAL4* особей второй личиночной стадии развития, переносили на кормовую среду в пробирки и содержали в термостатах при температуре 25 или 18°C до стадии имаго. При температуре 18°C эффективность активации экспрессии трансгенов в температурно-зависимой системе *GAL4/UAS* снижается (Brand, Perimon, 1993), что позволило нам добиться выживаемости в тех случаях, когда мы наблюдали 100% гибель при 25°C. Частоту выживших особей определяли относительно общего количества пересаженных личинок. В качестве контрольного эксперимента использовали линии *y^{1}w^{1}* и *UAS-GFP*. Размер выборки составлял от 40 до 50 мух каждого генотипа. Эксперименты были проведены в двух–трех повторностях.

Для экспериментов по оценке фертильности особей отбирали виргинных самок интересующего нас фенотипа и скрещивали с самцами дикого типа в пробирке. В каждую пробирку помещали одну самку и три самца. Через несколько дней пробирки проверяли на наличие в корме личинок. Частоту стерильных особей определяли относительно всего количества тестируемых самок. В качестве контрольного эксперимента скрещивали мух линии *y^{1}w^{1}* с особями драйверной линии *Tj-GAL4*. Размер выборки составлял от 40 до 50 мух каждого генотипа.

Для окрашивания яичников 3–4 дневных самок препарировали в фосфатно-солевом буфере PBS, фиксировали в 4% параформальдегиде и окрашивали ДНК-специфичным красителем DAPI (1 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США).

Микроскопический анализ яичников проводили в центре коллективного пользования ИБР РАН на конфокальном микроскопе Carl Zeiss LSM 880, глазных структур – в ЦКП ИМБ РАН с помощью микроскопа Keyence VHX 1000e.

Доменную организацию белков AHR и долю идентичных аминокислот в доменах определяли с помощью базы данных UniProt (http://www.uniprot.org).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Индукция убиквитарной эктопической экспрессии (*Tub-GAL4*) *hAHR*, *mAHR* и *ss* приводила к 100% гибели особей. Однако в случае эктопической экспрессии *ss* гибель происходила уже на эмбриональной стадии развития, тогда как особи с убиквитарной экспрессией *hAHR* доживали до второй личиночной стадии, а при экспрессии *mAHR* – до стадии имаго, хотя и в единичных случаях (рис. 1а).

При индукции *UAS-ss*, *UAS-hAHR* и *UAS-mAHR* в ножных имагинальных дисках с помощью драйвера *Dll-GAL4* наблюдали 100% гибель на стадии куколки при температуре 25°C (рис. 1б) и 95% при 18°C. Выжившие особи (5%) имели редуцированные дистальные и медиальные структуры ног.

Экспрессия *UAS-ss* в нервной системе эмбриона (*GawBDJ695-GAL4*) привела к гибели особей на стадии куколки (рис. 1в). Причем смертность в этом случае зависела от температуры, при которой развивались организмы: 100% при 25°C, 79% при 18°C. Экспрессия же в нервной системе имаго (*GawB389-GAL4*) не привела к каким-либо морфологическим нарушениям. Экспрессия *mAHR* в нервной системе эмбриона привела к нарушению сегментации брюшка у имаго, однако данная аномалия в целом никак не повлияла на жизнеспособность (рис. 1в). Интересно, что индукция *hAHR* в нервной системе эмбрионов и имаго не вызвала видимых нарушений, что, вероятно, говорит об отсутствии каких-либо эндогенных лигандов, способных активировать *hAHR* в нервной системе дрозофилы.

Индукция экспрессии *hAHR*, *mAHR* и *ss* в глазных структурах (*GMR-GAL4*) повлияла на развитие глазных структур только в случае *ss* (рис. 2а–2г). У дрозофил с генотипом *UAS-ss*; *GMR-GAL4* наблюдали фенотип грубых глаз, характеризующийся нарушением рядности омматидий, их пигментации и возможно, потерей цветового зрения. Известно, что именно уровень белка Ss необходим для определения будет ли развивающийся омматидий воспринимать коротковолновый (бледный) или длинноволновый свет (желтый) (Wernet et al., 2006). Вероятно, дополнительная экспрессия транскрипционного фактора Ss в наших экспериментах приводит к нарушению мозаичной структурной организации омматидий, необходимой для цветового зрения мух.

Интересные результаты были получены при индукции экспрессии исследуемых генов в яичниках с помощью драйвера *Tj-GAL4*. При индукции экспрессии *ss* и *hAHR* в соматических клетках половой системы самок было отмечено нарушение оогенеза, которое вызвало 100% стерильность особей. В яичниках подопытных мух наблюдались многочисленные нарушения при формировании слоя фолликулярных клеток, деградация яйцевых камер с образованием пикнотических ядер трофоцитов, нарушение созревания ооцитов, а также, отсутствие перемычек между яйцевыми камерами (рис. 2д–2з). При этом, эктопическая экспрессия *mAHR* никак не повлияла на фертильность самок.

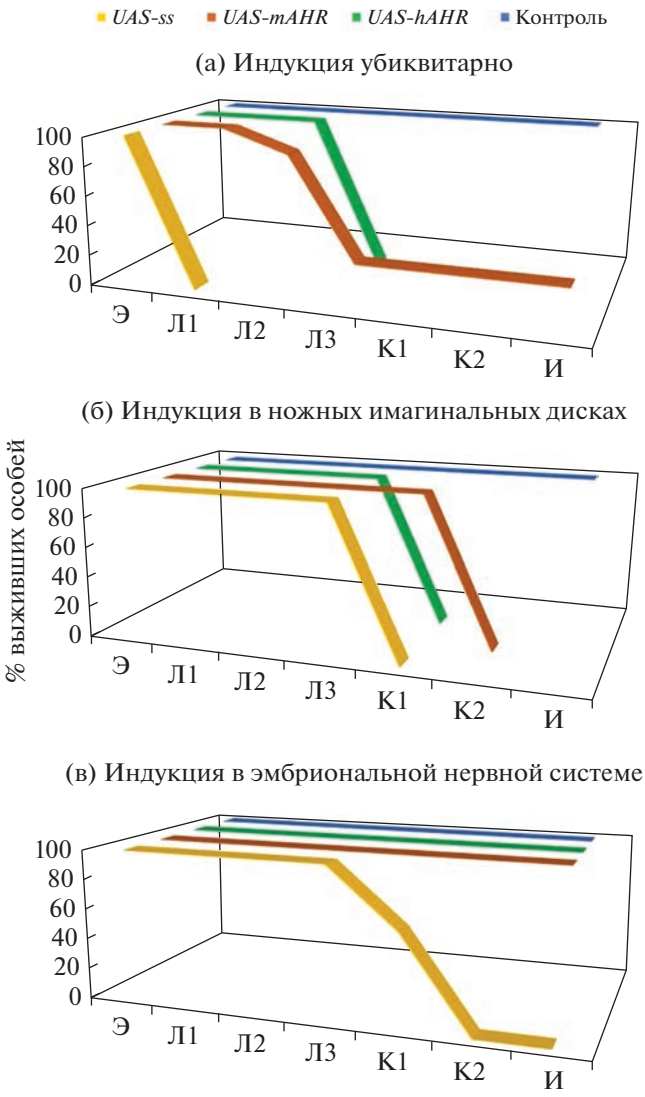

Рис. 1. Графики выживаемости особей в условиях развития 25°C при индукции экспрессии трансгенов: убиквитарно, драйвер *Tub-GAL4* (а); в ножных имагинальных дисках, драйвер *Dll-GAL4* (б); в эмбриональной нервной системе, драйвер *GawBDJ695-GAL4* (в). На оси абсцисс показаны стадии развития дрозофилы: Э – эмбрион, Л1–Л3 – личинки 1–3 возраста, К1 – ранняя куколка, К2 – поздняя куколка, И – имаго. На оси ординат – процент выживших особей.

Суммируя наши результаты, можно заключить, что самые обширные нарушения развития органов и тканей вызывала индукция эктопической экспрессии *spineless*. Это, видимо, связано с участием Ss в процессах онтогенеза и способно-

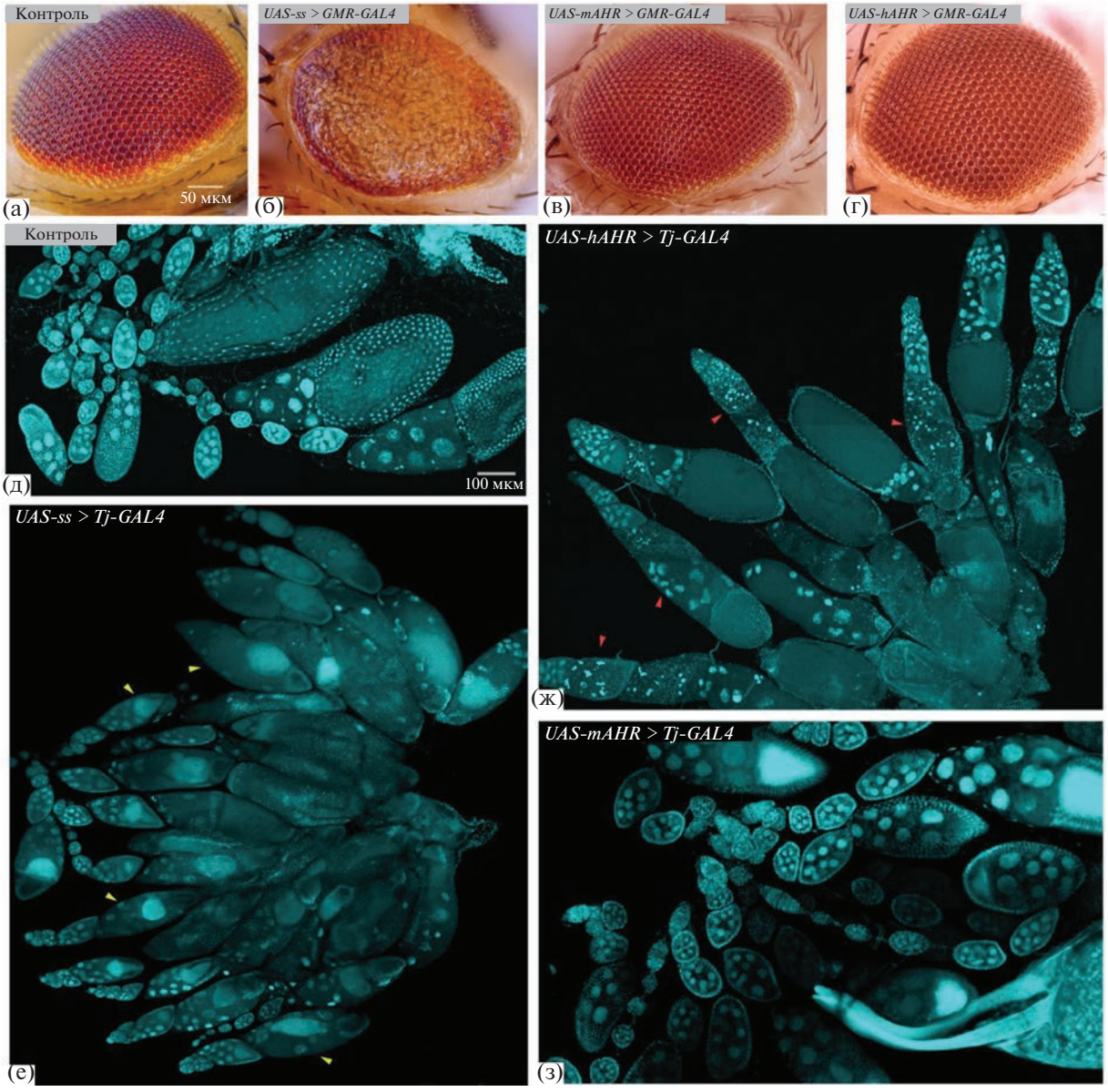

Рис. 2. Фенотипическое проявление эктопической экспрессии арил-гидрокарбонового рецептора дрозофилы, мыши и человека. (а–г) Результат индукции экспрессии *AHR* в глазных структурах с помощью драйверной линии *GMR-GAL4*, (д–з) в соматических клетках половой системы самок, драйвер *Tj-GAL4*. Желтыми стрелками показаны яйцевые камеры с нарушением созревания ооцита, красными стрелками – яйцевые камеры, содержащие пикнотические ядра трофоцитов. (а, д) Контрольная линия, (б, е) экспрессия гена *ss* дрозофилы, (в, з) *mAHR* мыши, (г, ж) *hAHR* человека.

стью Ss проявлять активность в отсутствие экзогенных лигандов, что отличает Ss от AHR позвоночных. Ранее было показано, что Spineless контролирует развитие дистальной части антенны, тарсальных сегментов ног, формирование механо-сенсорных органов и щетинок. Он также участвует в развитии эмбриональной периферической нервной системы (ПНС) и мозаичного глаза насекомых (Кузин и др., 1991; Duncan et al., 1998; Emmons et al., 1999; Wernet et al., 2006). В данной работе мы показали, что эктопическая экспрессия *spineless* приводит к гибели особей на эмбриональной стадии при убиквитарной индукции и на стадии куколки при индукции экспрессии в имагинальных дисках ног и в нервной системе эмбрионов. Эктопическая экспрессия *ss* также вызывает нарушения развития глазных структур и яичников, но не влияет на нервную систему взрослых особей.

Как и AHR, белок Ss принадлежит к семейству bHLH-PAS (**b**asic **H**elix-**L**oop-**H**elix-**P**er-**A**rnt-**S**im) (Duncan et al., 1998; Emmons et al., 1999). Исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, показали, что функциональная активность Ss возмож-

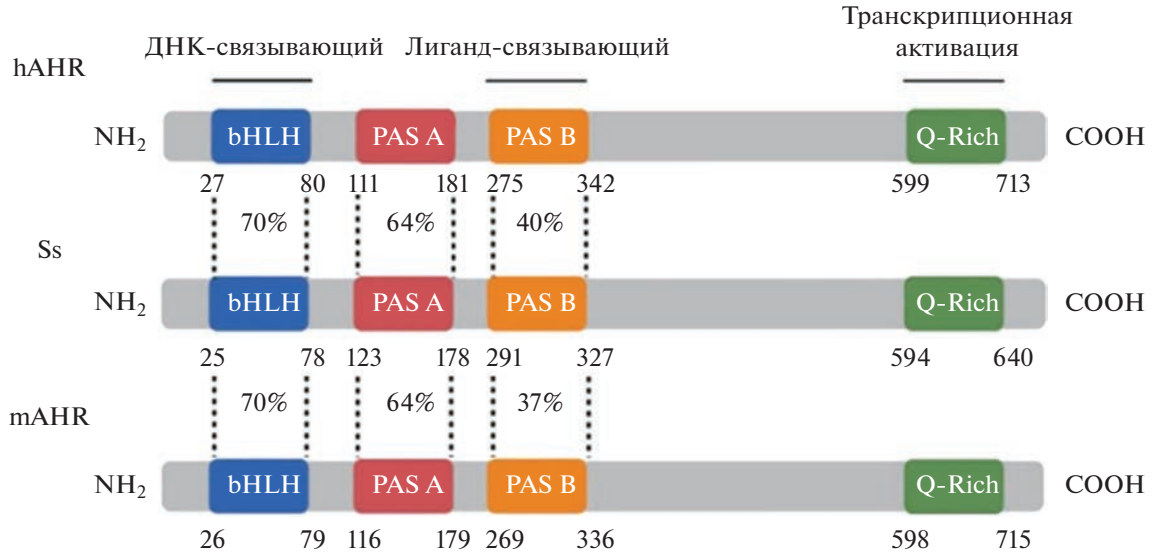

Рис. 3. Доменная организация гомологичных белков AHR и их консервативность. Цифрами обозначены границы доменов в последовательностях аминокислот. В процентах указана доля идентичных аминокислотных остатков. Ss – spineless, гомолог AHR дрозофилы; mAHR – AHR мыши; hAHR – AHR человека.

на при его димеризации с Tango (Tgo), другим bHLH-PAS белком. Возникший димер Ss::Tgo перемещается в ядро и активирует транскрипцию генов-мишеней (Emmons et al., 1999; Kozu et al., 2006). У позвоночных для активации AHR необходимо предварительное связывание его с лигандом, потом транспортировка в ядро, где происходит димеризация с ARNT (**A**h **R**eceptor **N**uclear **T**ranslocator) (Bacsi, Hankinson, 1996; Denison et al., 2003), являющимся ортологом белка Tango дрозофил (Sonnenfeld et al., 1997). При использовании трансформированных линий дрозофил с индуцибельной экспрессией гена *AHR* мыши, было показано, что AHR мыши способен образовывать димер с Tango и выполнять функции, сходные с Ss в процессах развития (Cespedes et al., 2010).

Лиганд-связывающие домены Ss дрозофилы, AHR мыши и человека имеют относительно высокую идентичность аминокислотного состава (37–40%) (рис. 3). Тем не менее, ранее было показано, что Ss конститутивно активен, а присутствие экзогенных лигандов, в частности, диоксина (наиболее изученного лиганда AHR), не влияет на его функциональную активность (Cespedes et al., 2010). Исследования, проведенные на других беспозвоночных модельных организмах, таких как *Caenorhabditis elegan*s и *Mya arenaria*, также показали, что гомологи AHR у беспозвоночных не играют значимой роли в детоксикации, а их активация не зависит от экзогенных лигандов (Powell-Coffman et al., 1998; Butler et al., 2001). Данные результаты позволили предположить, что функция детоксикации была приобретена белком AHR в ходе эволюции только у позвоночных животных, а участие в контроле онтогенеза является эволюционно древней функцией.

Однако, эти факты не исключают того, что у беспозвоночных животных существует свой спектр эндогенных лигандов, способных активировать сигнальный путь арил-гидрокарбонового рецептора, которые, возможно, эволюционно консервативны. Наши результаты предполагают, что в организме дрозофил существуют тканеспецифичные лиганды, способные активировать арил-гидрокарбоновый рецептор позвоночных. Менее выраженные фенотипические нарушения при эктопической экспрессии mAHR по сравнению с hAHR можно объяснить отличающейся конформацией его лиганд-связывающего домена. Этот домен, видимо, имеет более низкую аффинность к эндогенным лигандам в исследуемых органах и тканях дрозофилы. Ранее на культурах клеток была показана разница в аффинности некоторых лигандов между арил-гидрокарбоновым рецептора человека и мыши (Flaveny, Perdew, 2009; Murray et al., 2014).

Полученные результаты позволят расширить поиск новых лигандов AHR и открыть новые возможности для изучения его эволюционно консервативных функций в процессах развития *in vivo*.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Михаилу Владиславовичу Тростникову (НИЦ “Курчатовский институт” – ИМГ, г. Москва) и мировому банку линий дрозофил в Блумингтоне США за предоставление драйверных линий дрозофил. Данное исследование было

выполнено с использованием оборудования ЦКП ИБР РАН и ЦКП ИМБ РАН.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке раздела Государственного задания ИБР РАН № 0088-2021-0007.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы использования беспозвоночных животных в экспериментах и условия ухода за ними были соблюдены. Люди в данном исследовании не участвовали в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что какой-либо конфликт интересов отсутствует.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ АВТОРОВ

Д.Ю. Баранова и А.А. Акишина выполняли основную экспериментальную работу, участвовали в обсуждении результатов и написании статьи. Д.А. Куликова проводила микроскопический анализ глазных структур. Р.О. Черезов консультировал по ходу работы, участвовал в обработке данных и обсуждении результатов. О.Б. Симонова инициировала написание статьи, участвовала в обсуждении результатов и редактировала текст. Ю.Е. Воронцова планировала и выполняла эксперименты, анализировала результаты и участвовала в обсуждении и написании текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Кузин Б.А., Досжанов К.Т., Симонова О.Б. Новый аллельный вариант ss^a гена и его вовлеченность в контроль пролиферации стволовых клеток ножных и антенных имагинальных дисков *Drosophila melanogaster* // Онтогенез. 1991. Т. 22. С. 212–217.

Akishina A.A., Vorontsova J.E., Cherezov R.O. et al. Xenobiotic-induced activation of human aryl hydrocarbon receptor target genes in *Drosophila* is mediated by the epigenetic chromatin modifiers // Oncotarget. 2017. V. 8 (61). P. 102934–102947.

Bacsi S.G., Hankinson O. Functional Characterization of DNA-binding Domains of the Subunits of the Heterodimeric Aryl Hydrocarbon Receptor Complex Imputing Novel and Canonical Basic Helix-Loop-Helix Protein-DNA Interactions // J. Biological Chemistry. 1996. V. 271. P. 8843–8850.

Brand A.H., Perrimon N. Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating dominant phenotypes // Development. 1993. V. 118. P. 401–415.

Butler R.A., Kelley M.L., Powell W.H., Hahn M.E., Van Beneden R.J. An aryl hydrocarbon receptor (AHR) homologue from the soft-shell clam, *Mya arenaria*: evidence that invertebrate AHR homologues lack 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and beta-naphthoflavone binding // Gene. 2001. V. 278. P. 223–234.

Céspedes M.A., Galindo M.I., Couso J.P. Dioxin toxicity in vivo results from an increase in the dioxin-independent transcriptional activity of the aryl hydrocarbon receptor // PLoS One. 2010. V. 5 (11). P. 15382.

Denison M.S., Nagy S.R. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2003. V. 43. P. 309–334.

Duncan D.M., Burgess E.A., Duncan I. Control of distal antennal identity and tarsal development in *Drosophila* by spineless–aristapedia, a homolog of the mammalian dioxin receptor // Genes Dev. 1998. V. 12. (9). P. 1290–1303.

Emmons R.B., Duncan D., Estes P.A. et al. The Spineless-Aristapedia and Tango BHLH-PAS proteins interact to control antennal and tarsal development in *Drosophila* // Development. 1999. V. 126. P. 3937–3945.

Flaveny C.A., Perdew G.H. Transgenic humanized AHR mouse reveals differences between human and mouse AHR ligand selectivity // Mol. Cell Pharmacol. 2009. V. 1. P. 119–123.

Kozu S., Tajiri R., Tsuji T. et al. Temporal regulation of late expression of Bar homeobox genes during *Drosophila* leg development by Spineless, a homolog of the mammalian dioxin receptor // Developmental Biology. 2006. V. 294 (2). P. 497–508.

Lin L., Dai Y., Xia Y. An overview of aryl hydrocarbon receptor ligands in the last two decades (2002–2022): A medicinal chemistry perspective // Med. Chem. 2022. V. 244. P. 114845.

Murray I.A., Patterson A.D., Perdew G.H. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe // Nat. Rev. Cancer. 2014. V. 14. P. 801–814.

Powell-Coffman J.A., Bradfield C.A., Wood W.B. Caenorhabditis elegans orthologs of the aryl hydrocarbon receptor and its heterodimerization partner the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V. 95. P. 2844–2849.

Sonnenfeld M., Ward M., Nystrom G. et al. The *Drosophila* tango gene encodes a bHLH-PAS protein that is orthologous to mammalian Arnt and controls CNS midline and tracheal development // Development. 1997. V. 124 (22). P. 4571–4582.

Vogel C.F.A., Van Winkle L., Esser C. et al. The aryl hydrocarbon receptor as a target of environmental stressors – Implications for pollution mediated stress and inflammatory responses // Redox Biol. 2020. V. 34. P. 101530.

Wernet M.F., Mazzoni E.O., Celik A. et al. Stochastic spineless expression creates the retinal mosaic for colour vision // Nature. 2006. V. 440. P. 174–180.

Wright E.J. Canonical and non-canonical aryl hydrocarbon receptor signaling pathways // Curr. Opin Toxicol. 2017. V. 2. P. 87–92.

Xu X., Zhang X., Yuan Y. et al. Species-specific differences in aryl hydrocarbon receptor responses: How and why? // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. P. 13293.

Zhang S., Funahashi Y., Tanaka S. et al. Chlamydia trachomatis relies on the scavenger role of aryl hydrocarbon receptor with detyrosinated tubulin for its intracellular growth, but this is impaired by excess indole // Microbes and Infect. 2023. P. 105097.

Ectopic Expression of Human, Mouse, and Fruit Fly Aryl Hydrocarbon Receptor in *Drosophila melanogaster* Tissues

D. Yu. Baranova[1], A. A. Akishina[2], R. O. Cherezov[2], D. A. Kulikova[2], I. B. Mertsalov[2], O. B. Simonova[2], and J. E. Vorontsova[2, *]

[1]Institute of Biology and Chemistry Moscow Pedagogical State University, Moscow, 119992 Russia
[2]Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia
**e-mail: vorontsova@idbras.ru*

The aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a ligand-dependent transcription factor and its target genes play a fundamental role in detoxification, regulation of developmental processes, maintenance of homeostasis, as well as in the occurrence of oncological and autoimmune diseases and drug metabolism. The high conservatism of vertebrate AHR allowed us to study its functions *in vivo* using transformed *Drosophila melanogaster* fruit flies with human or mouse *AHR* gene and compare the ectopic effect of their expression with the expression of *spineless* gene, *Drosophila* AHR homologue. This work demonstrates for the first time that vertebrate AHR exhibits its functional activity in *Drosophila* embryogenesis, in leg imaginal discs and in somatic cells of female reproductive system in the absence of exogenous ligands.

Keywords: aryl hydrocarbon receptor AHR, spineless, ectopic expression, ligand, *Drosophila melanogaster*