

Н. И. ШАПИРО

ИЗУЧЕНИЕ ЕСТЕСТВЕННОГО МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

II. Темп спонтанного мутационного процесса у *Drosophila melanogaster*,

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 20 VI 1939)

В настоящем сообщении будут рассмотрены данные по частоте возникновения мутации в различных хромосомах *Drosophila melanogaster*.

Нами учитывалась частота возникновения летальных мутаций в X хромосоме, II и III. IV хромосома не изучалась в силу незначительности своих размеров. Помимо учета летальных мутаций нами изучалась частота спонтанного возникновения мутаций, вызывающих стерильность.

Учитывалась частота возникновения самцовых стерилей в X хромосоме и самочьих во II и III хромосомах. Эксперимент проводился в одинаковых внешних условиях с одной нормальной лабораторной линией.

Особо отметим, что применяющаяся нами методика улавливания аутоматических мутаций гарантирует от смешения случаев нового возникновения мутации с случаями исходного заражения. Эта гарантия имеет место как в отношении летальных мутаций, так и в отношении стерилей (1,2). Используемая методика дала возможность, во-первых сравнить спонтанные темпы мутирования отдельных хромосом, а во-вторых сравнить темпы возникновения летальных и стерильных мутаций в одной и той же линии, в одном и том же эксперименте. Полученные данные сведены в табл. 1.

1. До настоящего сообщения не было опубликовано данных, касающихся естественного темпа возникновения стерилей. Согласно нашим данным, частота возникновения в X хромосоме стерилей равняется 0.03%. Полученная цифра не характеризует полностью темп возникновения стерилей в X хромосоме. Помимо стерилей, действующих у самцов, возникают и самочьи. Согласно имеющимся данным, в X хромосоме находится примерно столько же самочьих стерилей, сколько и самцовых (3). Принимая темп мутирования обоих типов стерилей одинаковым и удваивая цифру, характеризующую частоту возникновения самцовых стерилей, мы получим ориентировочную цифру, характеризующую общий темп возникновения стерилей в X хромосоме. Аналогичную картину мы имеем по аутосомам: и здесь общий темп возникновения стерилей будет примерно в два раза превышать темп возникновения самочьих стерилей.

Считая, что в III хромосоме возникает за одно поколение столько же стерилей, что и во второй [для этого у нас есть известное основание, так как число найденных стерилей во II и III хромосомах примерно одинаково(3)], мы получим, что за одно гаметопоколение во всем геноме возникает приблизительно 0.18% стерильных мутаций. Цифра эта, конечно, должна рассматриваться лишь как ориентировочная. Данные указывают на относительно высокую частоту спонтанного возникновения стерилей, но частота возникновения летальных мутаций значительно выше.

Таблица 1

Темп спонтанного мутирования *Drosophila melanogaster*

Хромосомы	Летальные мутации			Стерильные мутации		
	X	II	III	X	II	III
Число проанализированных хромосом	5201	3132	1446	3049	2841	812
Число найденных мутаций	13	18	8	1(+12) (1)	1	0
Процент найденных мутаций	0.25	0.57	0.55	0.03/0.06?	0.03	0
Относительная частота мутирования	1	2.3	2.2	—	—	—

2. Полученные нами данные позволяют также обсудить вопрос о сравнительной частоте спонтанного мутирования отдельных хромосом. Согласно приведенным в работе материалам, относительная частота мутирования X, II и III хромосом может быть выражена числами 1 : 2.3 : 2.2. Сопоставим полученное соотношение с тем, что установлено для мутационного процесса, идущего под влиянием X-лучей. Материалы по сравнительной мутабельности хромосом под воздействием X-лучей были собраны и частично опубликованы нами раньше (1,2). На основании этих исследований, соотношение частот мутирования хромосом равняется 1 : 2.6 : 2.8. Как видно, данные по спонтанному мутированию реально не отличаются от данных по рентгеномутированию.

Еще в прежней работе (1) мы, сравнивая относительную частоту мутирования хромосом с их размерами, пришли к выводу, что частота мутирования пропорциональна длине активных районов хромосом.

Позже к этому выводу присоединились и другие авторы (4,5). Сравнивая относительную частоту спонтанного мутирования отдельных хромосом с длинами их активных районов, мы должны отметить в данном случае значительное совпадение этих величин.

Относительная величина активных районов половой хромосомы и аутосом равняется 1 : 2 : 2.2. Установленное отношение длины несколько ближе характеризует частоту спонтанного мутирования, чем мутирование под влиянием рентгеновских лучей.

Приняв во внимание имеющуюся ошибку как в определении темпа мутирования, так и в установлении длин активных районов, нельзя не признать совпадение сравниваемых величин достаточно высоким.

Все же приходится отметить, что в ряде экспериментов (1, 2, 6) наблюдается некоторое как бы непропорциональное повышение удельного веса мутабельности аутосом по сравнению с половой хромосомой. Это дало основание одному из авторов, работающих по этому вопросу (6), высказать мнение, что непропорционально высокий удельный вес мутабельности аутосом не есть случайное явление, а обусловлено большей стабильностью генов, находящихся в половой хромосоме.

Не отрицая возможности (хотя и далеко не считая ее доказанной), что в аутосомах на единицу длины возникает несколько больше летальных мутаций, чем в половой хромосоме, мы считаем неправильным видеть причину этого явления в большей мутабельности аутосомных генов, чем сцепленных с полом.

Согласно развитой нами в другом месте (7) точке зрения, эволюция

(1) В этом случае исследовались на стерильность только 3 самца, взятые из одной культуры F₂ и подсаженные к 6 виргинным самкам. В течение первых суток после подсадки погибло 2 самца. Оставшийся самец прожил 3 дня. Дважды был пересажен вместе с самками на свежий корм. Потомства не оставил.

мутабельности осуществляется для всех хромосом (как половых, так и аутосом) в направлении от большей к меньшей.

Конечно, X хромосома занимает специфическое место в системе других хромосом (гетерогаметность самцов). Эта специфичность приводит к некоторому увеличению вредоносного действия мутационного процесса, идущего в половой хромосоме, по сравнению с аутосомами (имея в виду возможность проявления соматических мутаций у гетерогаметного пола). Но в то же время вредоносное действие мутабельности X хромосомы, приводящее у *D. melanogaster* в основном лишь к элиминации самцов, является, возможно, более безвредным для вида, чем мутабельность аутосом, приводящая к гибели как самок, так и самцов (А. С. Серебровский).

Гетерогаметность одного из полов несомненно обеспечивает более быструю эффективность отбора малой мутабельности для генов, сцепленных с полом, чем аутосомных, но поскольку эволюция мутабельности от большей к меньшей не есть процесс, начавшийся лишь недавно, то, очевидно, различие по мутабельности между половыми хромосомами и аутосомами должно было быть к настоящему времени нивелированным. Специфическое положение в комплексе X хромосомы по сравнению с аутосомами, возможно, могло наложить отпечаток лишь на результативность идущего в любой отрезок времени поддерживающего отбора малой мутабельности. В силу этого можно было бы ожидать большей вариативности частоты мутирования аутосом, чем X хромосомы. Но и это нам кажется мало вероятным. Мы считаем, что генотипический контроль темпа мутирования осуществляется в основном путем подбора модификаторов, одновременно влияющих как на гены, сцепленные с полом, так и на аутосомные. Подтверждением этого взгляда является тот факт, что все до сего времени найденные модификаторы общей мутабельности (как у дрозофилы, так и у других объектов) регулируют мутабельность всего комплекса, а не отдельных хромосом (8-12).

Предполагающееся некоторое уменьшение числа летальных мутаций в X хромосоме может быть объяснено, согласно данным работы Берг (6), тем, что в этой хромосоме сконцентрировано много генов, мутации которых не приводят к образованию летальных аллелей (например гены пола и плодовитости).

3. В заключение рассмотрим вопрос о темпе мутирования генома *D. melanogaster* в целом. Согласно приведенным данным, возникновение летальных мутаций за одно гаметопоколение равняется 1.37%. Эта полученная эмпирически величина очень близка к вычисленной нами ранее несколько другим способом (?).

На основании литературных данных, охватывающих большое число экспериментов, в которых исследовалось в общей сложности более 100 тысяч половых хромосом, мы вычислили среднюю частоту возникновения сцепленных с полом леталей, оказавшуюся равной 0.23%. Далее, взяв из опытов по рентгеномутациям относительную чистоту мутирования отдельных хромосом, мы установили частоту спонтанного мутирования генома в целом. Эта частота равнялась 1.5%. Полученная цифра, исходя из существа метода проведения расчета (в основе — средняя частота мутирования половой хромосомы), характеризует среднюю частоту возникновения леталей в геноме. Таким образом, полученная нами в эксперименте частота возникновения летальных мутаций весьма близка к средней частоте. Наряду с летальными мутациями возникают полуметальные, а также мутации, сравнительно слабо понижающие жизнеспособность.

Согласно ряду данных (13, 14) число понижающих жизнеспособность, но не полностью летальных мутаций, примерно в 3 раза больше летальных. Отсюда, основываясь на числе летальных мутаций, обнаруженных

в эксперименте, можно считать, что общее число мутаций, понижающих жизнеспособность и возникающих в геноме за одно поколение, должно равняться приблизительно 5.48%.

Нами установлено, что за одно поколение в геноме возникает около 0.18% стерильных мутаций. Допустив, что наряду со стерильными возникают мутации, понижающие плодовитость и что частота их возникновения в 3 раза большая, чем полных стерилей (по аналогии с летальями), мы получим, что в одно гаметопоколение возникает 0.72% понижающих плодовитость мутаций. Суммируя мутации жизнеспособности и плодовитости, получаем 6.20% мутации.

Вычисленный таким образом процент возникающих за одно гаметопоколение мутаций является преуменьшенным по сравнению с истинной частотой мутирования за счет того, что нами не учитывалась мутабельность IV хромосомы, а также частота возникновения некоторых категорий мутаций (видимые мутации, доминантные летали, стерили и др.).

Все приведенные в работе цифры и расчеты характеризуют ту конкретную линию *D. melanogaster*, с которой велась работа. Выше мы показали, что эта линия по частоте мутирования очень близка к предполагаемой средней мутабельности, характеризующей вид *D. melanogaster*. За последнее время появилась серия работ различных авторов, описывающих у *D. melanogaster* линии с весьма высоким темпом мутирования (⁹⁻¹²). Последние случаи и имеют, несомненно, чрезвычайно большой интерес, в первую очередь, с точки зрения вскрытия механизма спонтанного возникновения мутаций. Ценность этих линий с точки зрения характеристики нормального темпа естественного мутационного процесса значительно меньшая, — они являются патологическими отклонениями от нормы.

В цитированной уже выше работе (7) мы защищали ту точку зрения, что в течение эволюции имеет место отбор малой мутабельности; и в настоящее время в популяции осуществляется этот отбор, поддерживающий малую мутабельность. Необходимость такого отбора диктуется непрерывным появлением мутаций, увеличивающих темп мутирования. Эти мутации, как вредные, элиминируются отбором. В этом отношении темп мутирования ничем не отличается от любого другого свойства организма, находящегося под генотипическим контролем.

С развиваемой точки зрения характеристика темпа мутирования вида, а также все расчеты, связанные с частотой возникновения мутаций, должны базироваться на данных, добытых при изучении линий, частота мутирования которых близка к ее среднему значению для вида. Лишь для рассмотрения некоторых специальных вопросов, возможно, придется обращаться к линиям, имеющим особо высокую мутабельность.

Лаборатория генетики
Московского государственного университета

Поступило
14 VI 1939

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Н. И. Шапиро и Р. И. Серебровская, ДАН, IV (1934).
2. Н. И. Шапиро, ДАН, II (XI) (1936).
3. Dros. Inf. Serv., № 9 (1938).
4. N. Timoféeff, K. Zimmer u. M. Delbrück, Nachr. v. d. Gesel. d. Wissen. zu Götting., I (1935).
5. H. H. Plough a. G. P. Child, Proc. of the Nat. Ac. of Sc., 23 (1937).
6. R. L. Berg, Genet., 22 (1937).
7. Н. И. Шапиро, Зоол. журн., XVII (1938).
8. G. W. Beadle, Cytologia, Fujii Jub. Vol. (1937).
9. M. Demerec, Genet., 22 (1937).
10. H. H. Plough a. C. F. Holthausen, Am. Nat., 71 (1937).
11. Maria Valadares, Rev. Agronom., XXV (3) (1937).
12. Г. Г. Тиняков, ДАН, XXII (1939).
13. N. Timoféeff, Nachr. v. d. s. Gesel. d. Wissen. zu Götting., I (1935).
14. Ю. Я. Керкис, Изв. Акад. Наук СССР (1938).