

М. В. ИГНАТЬЕВ и Н. И. ШАПИРО

АНАЛИЗ ИЗМЕНЧИВОСТИ ТЕМПА ЕСТЕСТВЕННОГО
МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА *DROSOPHILA MELANOGASTER*

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 8 V 1947)

1. Задачей настоящего исследования является анализ закономерностей изменчивости темпа естественного мутирования и выяснение факторов, ее определяющих.

2. Материалом исследования послужили данные по темпу возникновения сцепленных с полом летальных мутаций у *Drosophila melanogaster*. Материалы по высокомутабильным линиям в работу не вошли. Использованные данные принадлежат 29 различным авторам (1-11, 13, 14, 16, 17, 19-22, 24-26, 28-33, 35, 36) и получены ими в 123 сериях экспериментов. Всего исследовано 181 589 половых хромосом. Число найденных леталей равнялось 388, что дает в среднем частоту 2137 леталей на 1 000 000 хромосом.

Таблица 1

Распределение относительных чисел леталей

Число леталей на 1000 хромосом	Число наблюдений	Число хромосом в них
0-0,9	14	22 660
1-1,9	19	99 113
2-2,9	12	19 088
3-3,9	4	7 655
4-4,9	10	18 621
5 и выше	5	7 266
Всего	64	174 403

Таблица 2

Распределение абсолютных чисел леталей (по данным 9 авторов (1, 2, 8-11, 19, 22, 25, 29, 35))

Число леталей	Число случаев	
	наблюдаемое	ожидаемое
0	28	30,00
1	20	17,05
2	13	9,91
3	3	6,09
4	4	4,02
5-9	9	11,52
10-14	8	6,23
15 и более	3	3,18
Всего	88	88,00

3. Для того чтобы избежать искажающего влияния экспериментов с малым числом хромосом, было произведено некоторое укрупнение материала. В пределах одной линии суммировались случаи, где исследовалось малое число хромосом. Суммирование производилось по случайному в отношении частоты мутации принципу. В тех случаях, когда линия в целом была представлена меньше чем 950 хромосомами, она исключалась. Полученный производный ряд содержит 174 403 хромосомы. Нужно отметить, что средняя частота для этого ряда практически не изменилась (2110 леталей на 1 000 000 хромосом). Полученное эмпирическое распределение относительных чисел леталей представлено в табл. 1.

Простое рассмотрение эмпирического распределения не позволяет установить какой-либо закономерности в изменчивости темпов мутирования.

4. Следующим шагом в анализе материала было вычисление меры соответствия практически полученных частот теоретически ожидаемым. Поскольку появление мутаций является событием редким, то можно было ожидать, что распределение мутационных темпов должно следовать так называемому закону Пуассона. Была вычислена ожидаемая частота мутаций для каждого из экспериментов при предположениях: а) для всех серий экспериментов имеется одинаковая вероятность появления мутаций; б) для каждой серии существует особая вероятность мутирования. В обоих случаях наблюдалось удовлетворительное соответствие между эмпирическим материалом и теоретически ожидаемым.

В табл. 2 приводим данные, где теоретические ожидания вычислены, исходя из допущения особой вероятности мутирования в каждой серии.

Из приведенных данных можно сделать общее заключение, что эмпирическое распределение мутационных темпов достаточно хорошо может быть выражено законом Пуассона.

5. В настоящее время не вызывает сомнения, что имеет место генотипический контроль темпа мутирования. Описано большое количество резких модификаторов мутабельности (мутаторов). Вместе с тем остается неясным вопрос о природе малых различий по мутабельности между линиями. Прямой генетический анализ таких различий чрезвычайно затруднен, и поэтому естественна попытка ответить на него путем статистического изучения имеющегося материала.

6. Уже отмечалось, что при подборе материала настоящего исследования в него не вошли высокомутабельные линии. Но возможно, что исключение высокомутабельных линий оказалось неполным, так как отдельные варианты могли остаться незамеченными вследствие сложности строения ряда. Для того чтобы установить, имеются или нет такие, достаточно резко отклоняющиеся, линии, для каждого из экспериментов были вычислены пределы, которых может достигать число леталей при вычисленном среднем мутационном темпе для данной численности хромосом. В результате анализа удалось установить 5 отклоняющихся случаев. Одно из этих отклонений — сверхустойчивая в отношении мутабельности линия⁽³⁵⁾. Остальные 4 случая обнаружили повышенную мутабельность^(5, 2, 29, 19). Все 5 перечисленных линий были исключены из дальнейшего анализа.

7. Целью дальнейшего изучения было выяснить, представляют ли оставшиеся, относительно слабо отличающиеся по своей мутабельности линии генотипически однородную совокупность. Другими словами, нельзя ли наблюдающуюся изменчивость мутационных темпов в оставшихся линиях отнести за счет случайных причин. Если высказываемое предположение верно, то изменчивость темпа мутирования по линиям будет столь же хорошо соответствовать ожиданию (вычисленному, исходя из предположения одинаковой вероятности возникновения леталей в любой из оставшихся линий), как и изменчивость внутри отдельных линий (где теоретические значения вычислены, исходя из средней частоты возникновения мутаций в данной линии). Критерием соответствия эмпирического распределения теоретическому выбрана функция χ^2 . Пользование обычными таблицами распределения этой функции применительно к данным по мутационному темпу обосновывается рядом специальных исследований по статистической методике^(23, 27).

8. Было проведено испытание изменчивости внутри 10 линий (т. е. использовались все линии, по которым был проведен ряд отдельных

наблюдений). Эти линии включают 69 653 хромосомы. Результаты сведены в табл. 3.

Таблица 3

Значение меры соответствия χ^2 по линиям

А в т о р	χ^2		
	полученное	критические значения	
		от	до
Альтенбург ⁽²²⁾	13,23	1,65	20,09
Доттервейх ⁽²⁵⁾	0,03	0,12	11,34
Зуйтин ⁽²⁾	0,66	0,12	11,34
Керкис ⁽⁶⁾	0,77	0,00	6,64
Лобашев ^(8—10)	2,71	0,30	13,28
Меллер ⁽²⁹⁾	0,66	0,00	6,64
Нейгауз ⁽¹¹⁾	1,07	0,12	11,34
Паттерсон ⁽³²⁾	0,44	0,00	6,64
Уорд ⁽³⁶⁾	6,30	0,02	9,21
Шапиро ⁽¹⁹⁾	6,56	0,02	9,21

Из данных табл. 3 видно, что во всех линиях получается хорошее соответствие наблюдаемых и ожидаемых значений. Все значения χ^2 лежат внутри допустимых пределов. Единственным исключением является линия Доттервейха, по которой совпадение слишком хорошо. В общем же итоге можно признать, что гипотеза постоянства вероятности появления мутаций внутри линий подтверждается полностью.

9. Было проведено также испытание изменчивости мутабельности между линиями. Для этого произведена новая группировка материала. Был образован ряд, в который каждая линия входила лишь один раз (если линия анализировалась повторное число раз, то оставлялись данные, относящиеся к экспериментатору, собравшему наибольшее число наблюдений). Получилось 29 линий, включающих 157 213 хромосом. Расчеты показали значение $\chi^2=79,28$. Допустимый же при 28 степенях свободы максимум равен 48,28. Очевидно, между линиями существует реальное и значительное различие.

10. Возникает вопрос, не может ли наблюдаемое различие в мутабельности отдельных линий быть отнесено за счет разнообразия лабораторных условий, в которых производились эксперименты. Для суждения о влиянии этого фактора мы воспользовались сообщением Сахарова ⁽¹⁵⁾ о результатах наблюдений над мутабельностью одной и той же линии, проводившихся различными исследователями в различных лабораториях. Испытание однородности дало $\chi^2=12,24$. Допустимые значения 1,24—18,47. Получилось достаточно хорошее соответствие, говорящее о незначительном влиянии условий опыта на изменчивость мутационного темпа. Делаемое нами заключение хорошо согласуется с экспериментальными данными Берг ⁽¹⁾, показавшей, что мутабельность различных линий *Drosophila melanogaster* сохранялась при изменении внешних условий (замена природных условий стандартными лабораторными).

11. Рассмотренный характер изменчивости темпов мутирования в пределах линий *Drosophila melanogaster*, не отличающихся резко по этому признаку, дает основание считать, что наблюдаемая изменчивость наследственно обусловлена и имеет полигенную природу.

12. Вывод о полигенном характере генотипического контроля мутабельности, сделанный при статистическом анализе материала, на-

ходит хорошее биологическое обоснование, исходя из следующих соображений:

а) Взятый для анализа признак — суммарный темп мутирования — отображает изменчивость большого числа генов. Если считать, что в популяции имеются изоаллели каждого из генов и что они могут отличаться по своей мутабельности (³⁴, ¹² и др.), то вывод о полигенной основе изучаемого признака является наиболее вероятным.

б) Известно, что генотипический контроль мутабельности осуществляется также через особые гены-мутаторы (гесп. стабилизаторы). Физиологические пути действия этих модификаторов могут быть самыми различными, так как сам процесс естественного мутирования необычайно сложен по своей природе (¹⁸). Нужно полагать, что в порядке своеобразного плейотропного действия многие из генов осуществляют контроль естественного мутирования и тем самым должны рассматриваться как мутаторы (например гены, определяющие длительность жизни организма, гены, контролирующие некоторые процессы клеточного метаболизма — например метаболизма нуклеиновых кислот, и т. д.). Другими словами, система мутаторов также носит по всей вероятности полигенный характер.

Институты антропологии
и зоологии Московского государственного
университета им. М. В. Ломоносова

Поступило
8 V 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Р. Л. Берг, ДАН, 34, 221 (1942). ² А. И. Зуйтин, ДАН, 30, 61 (1941).
³ С. Ю. Гольдати и В. Н. Беляева, Биол. журн., 4, 379 (1935). ⁴ Х. Гюльбекян, там же, 5, 35 (1936). ⁵ Н. П. Дубинин, Зоол. журн., 25, 501 (1946).
⁶ Ю. Я. Керкис, ДАН, 1, 55 (1935). ⁷ П. А. Лавров, Биол. журн., 4, 983 (1935).
⁸ М. Е. Лобашев, Тр. Ленин. о-ва естеств., 63, 371 (1934). ⁹ М. Е. Лобашев, там же, 66, 345 (1937). ¹⁰ М. Е. Лобашев, Биол. журн., 7, 581 (1938). ¹¹ М. Е. Нейгауз, ДАН, 1, (10), 337 (1936). ¹² М. Е. Нейгауз, ДАН, 30, 161 (1941). ¹³ В. П. Пономарев, Биол. журн., 6, 69 (1937). ¹⁴ В. В. Сахаров, там же, 2, 414 (1933). ¹⁵ В. В. Сахаров, там же, 7, 595 (1938). ¹⁶ Ф. А. Смирнов, Тр. Ленин. о-ва естеств., 63, 379 (1934). ¹⁷ Г. Г. Фризен, ДАН, 1 (10), 183 (1936). ¹⁸ Н. И. Шапиро, Зоол. журн., 26, 233 (1947). ¹⁹ Н. И. Шапиро и К. В. Волкова, Биол. журн., 7, 571 (1938). ²⁰ В. П. Эфраимсон, Журн. эксп. биол., 7, 3 (1931). ²¹ В. П. Эфраимсон, Биол. журн., 1, 40 (1932). ²² E. Altenburg, Amer. Nat., 68, 491 (1934). ²³ W. G. Cochran, Ann. Eugen., 7, 3 (1936). ²⁴ M. Demerec, Proc. Nat. Ac. Sci., 19, 1015 (1933). ²⁵ H. Dotterweich, Biol. Gen., 17, 419 (1944). ²⁶ В. В. Harris, J. Hered., 20, 299 (1929). ²⁷ P. G. Hoel, An. Math. Stat., 14 (1943). ²⁸ K. Mackenzie and H. J. Muller, Proc. Roy. Soc., ser. B, 129 (1940). ²⁹ H. J. Muller, Amer. Nat., 64, 220 (1930). ³⁰ Y. Nishina and D. Moriwaki, Sci. Pap. Inst. Phys. and Chem. Res., 36, 419 (1939). ³¹ C. P. Oliver, Science, 71, 44 (1930). ³² J. T. Patterson, Biol. Bull. Woods Hole, 61, 133 (1931). ³³ F. O. Schmitt and C. P. Oliver, Amer. Nat., 67, 67 (1933). ³⁴ N. W. Timofeeff-Ressovsky, Biol. Zbl., 52, 468 (1932). ³⁵ N. W. Timofeeff-Ressovsky, *ibid.*, 60, 267 (1940).
⁶ F. D. Ward, Genetics, 20, 230 (1935).