

# №16 2001 год ВСПЫШКИ МУТАЦИЙ И ТРАНСПОЗОНЫ В ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

## Введение

Вопрос о том, константен ли уровень спонтанного мутирования в природе, или же он испытывает резкие колебания в ходе жизни вида, является принципиальным для понимания генетических основ эволюции. Данные лаборатории генетики популяций Института цитологии и генетики СО РАН в совокупности с результатами предыдущих исследований нескольких поколений отечественных генетиков показывают, что вспышки мутаций — достаточно регулярное явление в жизни вида *Drosophila melanogaster*. Популяционная феноменология данного явления такова: 1) вспышки мутаций происходят по отдельным локусам генома (yellow или singed) или по группе генов со сходным фенотипическим проявлением (abnormal abdomen); 2) вспышки мутаций могут быть локальными или глобальными; 3) определенная вспышка продолжается 7-11 лет; 4) возможно возвращение «моды» на мутации определенного гена; 5) в основе некоторых вспышек мутаций лежит происходящая время от времени активация или инвазии нового для вида транспозона.

## Результаты и обсуждение

Две вспышки мутаций гена yellow: глобальная в 1930-1940-е и локальная в 1980-е годы. Начиная с 1937 г. во многих географически удаленных популяциях *D. melanogaster* бывшего СССР была обнаружена повышенная концентрация сцепленной с полом мутации yellow (y). Вспышка носила глобальный характер. Концентрация хромосом с мутацией yellow достигала 0.17%, а мутабельность некоторых у<sup>+</sup>-аллелей достигала 0.38% (Дусеева, 1948; Берг, 1961; Berg, 1966). Период вспышки мутабельности yellow 1930-1940 гг. продолжался по меньшей мере 10 лет. Три десятилетия спустя, начиная с 1981 г., в популяции *D. melanogaster* Умани наблюдалось резкое возрастание концентрации yellow-X-хромосом. Динамика вспышки была прослежена год за годом (Захаров, Голубовский, 1985; Захаров, Скибицкий, 1995; Захаров и др., 1995). В период с 1981 по 1991 гг. средняя концентрация yellow-X-хромосом в популяции «Умань» за весь период, равная 0.9% (N=20,182), в 30 раз превышала среднюю частоту возникновения yellow-мутаций (0.03%, N=198210).

Глобальная вспышка мутабельности по гену singed в 1973-1979 гг. В 1973 г. в популяциях *D. melanogaster* Предкавказья, Закавказья и Средней Азии было зарегистрировано резкое повышение частоты возникновения мутаций гена singed (sn) (Berg, 1974; Иванов, Голубовский, 1977; Golubovsky et al., 1977). Начиная с 1975 г. мутантные по sn самцы и гетерозиготные sn/+ самки были обнаружены непосредственно в выборках мух из разных географически удаленных природных популяций (Захаров, 1984). Уровень мутабельности по гену singed в период 1974-1977 гг. составил 0,2-0,5 x 10<sup>-3</sup>, а концентрация гетерозиготных самок в популяциях — 0,1%. Начиная с 1980 г. частота возникновения и концентрация мутаций singed в природе нормализовались. Таким образом, вспышка наблюдалась в течение 7 лет.

Вспышка мутаций разных генов со сходным фенотипом abnormal abdomen. В 1968 г. во всех изучаемых популяциях Р.Л.Берг заметила резкое повышение концентрации аномалий, сходных с известной мутацией abnormal abdomen (Berg, 1972; Голубовский и др., 1974). Повышение мутабельности и концентрации фенотипически сходных мутаций abnormal abdomen, относящихся к разным локусам, можно отнести к явлению, которое носит название «гетерогения сходных фенов».

Роль транспозонов в индукции нестабильных мутаций. Из природы во время вспышек мутаций удалось выделить серии мутантных нестабильных аллелей по генам singed и yellow и провести их генетический анализ. Глобальная вспышка singed оказалась связана с активацией разных транспозонных элементов (Голубовский, Беляева, 1985). В частности, в первом интроне гена singed у наиболее изученного с генетической точки зрения аллеля sn49 была найдена инсерция мобильного элемента hobo (O'Hare et al., 1998). Локус singed является мишенью для встраивания Р-элементов под действием мутаторов MR-типа и при их активации в системе Р-М гибридного дисгенеза (Engels, 1989). Два факта находятся в согласии с этими данными: широкое распространение MR-факторов в исследованных популяциях (Иванников и др., 1995) и преобладание Р-опосредованных singed-аллелей. Однако повышение мутабельности singed отмечалось еще в 1930-1940-х гг., тогда как копии Р-ДНК в евразийских популяциях *Drosophila melanogaster* стали распространяться лишь в 1960-х гг.

Исследование у<sup>2</sup>-аллелей, выделенных из природной популяции *D. melanogaster* Умани, показало, что все они связаны с внутригенными перестройками, индуцированными транспозоном hobo (Грачева и др., 1998; Zakharenko et al., 2000). Одним из важных свойств hobo-последовательностей является их способность к индукции внутригенных перестроек, тип которых зависит от ориентации hobo-элементов: при одинаковой ориентации и последующей рекомбинации между двумя эктопически спаренными копиями hobo-элемента образуются делеции, при обратной — инверсии (Sheen et al., 1993).

Таким образом, стабильные и нестабильные мутации, возникающие в период вспышек, связаны с активацией мобильных элементов транспозонного типа, которые способны к сайт-специфическому встраиванию и индукции внутригенных перестроек, тем самым внося вклад в общую генетическую изменчивость.

В спонтанном мутационном процессе большую роль играют факультативные генетические элементы генома, куда можно отнести разные классы мобильных элементов и вирусоподобных последовательностей. Спонтанный мутационный процесс можно рассматривать как поэтапный процесс. Сначала происходит активация факультативных элементов генома, которые наиболее чувствительны к слабым «немутагенным» воздействиям среды. Известно, что в состав многих мобильных элементов входят сайты, имеющие неслучайную гомологию с регуляторным сайтом гена теплового шока. Это может быть причиной генерализованного ответа генотипа на факторы внешней среды, приводящие к активации мобильных элементов. Активация

мобильных элементов приводит к возникновению генных и геномных мутаций. Однако на каждом этапе должно учитываться действие отбора, роль которого остается непонятой до сих пор.

Работа частично финансировалась грантами Российского фонда фундаментальных исследований (№ 96-15-97032, 96-04-50009 и 99-04-49743).

#### Литература

1. Берг Р.Л. Мутация «желтая» (yellow) в популяции *Drosophila melanogaster* г. Умани // Вестник Ленинградского ун-та. Сер. биология. 1961. № 3. Вып. 1. С. 77-89.
2. Голубовский М.Д., Беляева Е.С. Вспышка мутаций в природе и мобильные генетические элементы: изучение серии аллелей в локусе *singed* // Генетика. 1985. Т. 21, № 10. С. 1662-1670.
3. Голубовский М.Д., Иванов Ю.Н., Захаров И.К., Берг Р.Л. Исследование синхронных и параллельных изменений генофондов в природных популяциях плодовых мух *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1974. Т. 10, № 4. С. 72-83.
4. Грачева Е.М., Захаров И.К., Волошина М.А. и др. Вспышки мутаций гена yellow в природной популяции *Drosophila melanogaster* связаны с инсерцией транспозона hobo // Генетика. 1998. Т. 34, № 4. С. 462-468.
5. Дусеева Н.Д. О распространении высокой мутабельности гена yellow в природных популяциях *Drosophila melanogaster* // Докл. АН СССР. 1948. Т. 59, № 1. С. 151-153.
6. Захаров И.К. Генетика природных популяций *Drosophila melanogaster*: колебание мутабельности и концентрации аллелей гена *singed* в природных популяциях // Генетика. 1984. Т. 20, № 8. С. 1295-1304.
7. Захаров И.К., Голубовский М.Д. Возвращение моды на мутацию yellow в природной популяции *Drosophila melanogaster* г.Умани // Генетика. 1985. Т. 21, № 8. С. 1298-1305.
8. Захаров И.К., Иванников А.В., Скибицкий Е.Э. и др. Генетические свойства аллелей генов X-хромосомы, выделенных из природных популяций *Drosophila melanogaster* в период вспышки мутаций // Докл. Акад. наук. 1995. Т. 341, № 1. С. 126-129.
9. Захаров И.К., Скибицкий Е.Э. Генетика нестабильных аллелей генов X-хромосомы, выделенных в период вспышки yellow-мутаций 1982-1991 годов в природной популяции *Drosophila melanogaster* Умани // Генетика. 1995. Т. 31, № 8. С. 1079-1084.
10. Иванов Ю.Н., Голубовский М.Д. Повышение мутабельности и появление мутационно нестабильных аллелей локуса *singed* в популяциях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1977. Т. 13, № 4. С. 655-666.
11. Иванников А.В., Голубовский М.Д., Коромыслов Ю.А., Захаров И.К. MR-хромосомы в евразийских популяциях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1995. Т. 31, № 2. С. 209-211.
12. Berg R.L. Studies on mutability in geographically isolated populations of *Drosophila melanogaster* // Mutations in Populations / Ed. R.Yoncariv. Prague. Acad. Sci. 1966. P. 61-74.
13. Berg R.L. A sudden and synchronous increase in the frequency of abnormal abdomen in the geographically isolated populations of *Drosophila melanogaster* // *Drosophila Inform. Serv.* 1972. V. 48. P. 94.
14. Berg R.L. A simultaneous mutability rise at the *singed* locus in two out of three *Drosophila melanogaster* populations studied in 1973 // *Drosophila Inform. Serv.* 1974. V. 51. P. 100.
15. Engels W.R. P elements in *Drosophila melanogaster* // Mobile DNA / Eds. Berg D.E., Howe M.M. American Soc. Microbiol., Washington DC. 1989. P. 437-484.
16. Golubovsky M.D., Ivanov Yu.N., Green M.M. Genetic instability in *Drosophila melanogaster*: putative multiple insertion mutants at the *singed* bristle locus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74, № 7. P. 2973-2975.
17. O'Hare K., Tam J.L.-Y., Lim J.K. et al. Rearrangements at a hobo element inserted into the first intron of the *singed* gene in the unstable sn49 system of *Drosophila melanogaster* // Mol. Gen. Genet. 1998. V. 257, № 4. P. 452-460.
18. Sheen F.-M., Lim J.K., Simmons M.J. Genetic instability in *Drosophila melanogaster* mediated by hobo transposable elements // Genetics. 1993. V. 133. P. 315-334.
19. Zakharenko L.P., Gracheva E.M., Romanova O.A. et al. hobo-induced rearrangements are responsible for mutation bursts at the yellow locus in natural population of *Drosophila melanogaster* // Mol. Gen. Genet. 2000. V. 263, № 2. P. 335-341.

И.К.Захаров, Н.Н.Юрченко, А.В.Иванников, Л.П.Захаренко, М.А.Волошина, Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

П.Г.Георгиев, Е.М.Грачева, О.А.Романова, Е.З.Кочиева, Институт биологии гена РАН, Москва

М.Д.Голубовский, Институт естествознания и техники РАН, Санкт-Петербург