

## ЛЕТАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ *DROSOPHILA MELANOGASTER* СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

А.В. Иванников, Я.Я. Синянский, Н.Н. Юрченко, С.В. Чересиз, И.К. Захаров

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: IvAn@bionet.nsc.ru

Методом сбалансированных леталей *Sy/L* определялась концентрация рецессивных летальных мутаций хромосомы 2 в шести природных популяциях *Drosophila melanogaster*: Бишкек-2001, Горно-Алтайск-2003, Чемал-2003, Улан-Удэ-2003, Сочи-2004, Бишкек-2004. Получено распределение по классам относительной жизнеспособности особей, гомозиготных по хромосоме 2. Проведен тест на аллелизм летальных мутаций в популяциях Горно-Алтайск-2003, Сочи-2004, Бишкек-2004. Концентрация летальных мутаций в изученных популяциях составила от 3,0 (Чемал-2003) до 36,4 % (Сочи-2004). Эти величины не отличаются от ранее полученных данных: 6,7–38,7 % – стандарта для популяций на территории Евразии. В популяциях Горно-Алтайск-2003 и Сочи-2004 уровень аллелизма составил 10,5 и 11,3 % соответственно. Высокий уровень аллелизма, возможно, обусловлен явлением «сверхдоминирования», т. е. повышенной жизнеспособностью гетерозигот по ряду летальных мутаций, и в качестве примера такой мутации рассматривается *lethal (2) giant larvae – l(2)gl*. Высокий процент встречаемости летали *l(2)gl*, по-видимому, связан с селективным преимуществом гетерозигот, в которых данная леталь находится в гаплосостоянии. Летальный эффект мутаций по локусу *l(2)gl* в природной популяции компенсируется повышенной жизнеспособностью нормальных вариантов по этому локусу.

После открытия в 1930-х гг. генетического груза в природных популяциях *Drosophila melanogaster* начались интенсивные популяционные исследования по выявлению рецессивных летальных мутаций, оценке их концентрации и аллельного состава, их динамики в пространстве и во времени (Дубинин, 1931, 1966; Дубинин, Ромашов, 1932; Берг, 1943; Watanabe, 1969; Голубовский и др., 1974; Захаренко и др., 2003).

Летальные мутации – очень удобный класс мутаций для изучения генофондов и генетических процессов в экспериментальных и природных популяциях дрозофил. Во-первых, они присутствуют в природных популяциях дрозофил в достаточно высоких концентрациях. Например, в популяциях *Drosophila melanogaster* на территории бывшего СССР концентрации хромосом, содержащих одну или более мутаций, наблюдаются в пределах 10–30 % для каждой из больших аутосом (Дубинин, 1966; Голубовский, Викторова, 1968; Голубовский и др., 1974; Иванников, 1989). В тропиках Нового Света концентрации летальных мутаций в популяциях *Drosophila*

*melanogaster* сравнимы с таковыми в России и на Ближнем Востоке (Hoenigsberg *et al.*, 1964; Hoenigsberg, de Novas, 1965). В японских популяциях концентрация летальных мутаций колеблется от 5 до 16 % (Minamori, Saito, 1964; Kosuda *et al.*, 1969). В тропическом поясе Старого Света, например, для популяций Северной и Тропической Африки концентрация летальных мутаций составляет около 30 % (Borai, David, 1983), в популяциях *Drosophila melanogaster* Израиля и Египта – до 40 % (Goldshmidt *et al.*, 1955; Dawood, 1961), в популяциях *Drosophila melanogaster* Северной Америки они самые высокие и достигают 50 % (Ives, 1945; Band, Ives, 1963). Во-вторых, летальные мутации объективно регистрируются в отличие, например, от мутаций с видимым фенотипическим эффектом, где большую роль играют множество субъективных факторов, таких, как тип и свойство самой мутации, характер ее проявления, острота зрения и опыт исследователя, качество оптических приборов и т. д. В-третьих, подавляющее большинство летальных мутаций на

хромосомном уровне являются дискретными и локальными событиями, что дает возможность определить их аллельный состав в популяции. Изучение аллелизма летальных мутаций показало, что во времени величина аллелизма в отдельной популяции может варьировать в широком диапазоне при неизменных значениях концентрации летальных мутаций в популяции. Например, в популяции *Drosophila melanogaster* г. Умань в 1963 г. в очаге размножения У-1 концентрация летальных мутаций равнялась 15,3 % и уровень аллелизма составил 1,4 %. В очаге размножения У-2 концентрация составляла 13,1 %, а аллелизм – 6,0 % (Голубовский, 1966). Из этого следует, что при незначительных различиях по концентрации летальных мутаций в субпопуляциях уровень аллелизма может отличаться в 2–3 раза. Другой пример показывает, что в японских популяциях *Drosophila melanogaster* на протяжении четырех лет при неизменной из года в год концентрации летальных хромосом 2 (21,5 %) уровень аллелизма колебался от 0 до 6 % (Miinamori, Saito, 1964).

Известны случаи достаточно длительных наблюдений, в которых удалось проследить за изменением генетического состава природных популяций *D. melanogaster* во времени. В популяциях разных видов дрозофил обнаружен ряд интересных явлений, таких, как мутабельное или нестабильное состояние некоторых генов (Demerec, 1937), различия в спектре мутаций нормальных аллелей одного и того же гена в линиях из разных популяций (Timofeeff-Ressovsky, 1932), синхронные и сходные изменения генофонда в удаленных друг от друга популяциях (Dobzhansky *et al.*, 1977), колебание темпа мутирования и резкие всплески мутабельности отдельных локусов в природных популяциях (Берг, 1961; Иванов, Голубовский, 1977; Захаров, 1995; Захаров и др., 2001, 2008).

В 1960–1970-е гг. в серии работ М.Д. Голубовского с сотрудниками по изучению летальных мутаций хромосомы 2 в природных популяциях *Drosophila melanogaster* на территории бывшего Советского Союза была исследована частота встречаемости аутосомных летальных мутаций и их пространственная и временная динамика (Голубовский, 1966; Голубовский, Викторова, 1968; Голубовский и др., 1974). Многие популяции были изучены не только в

отношении концентрации летальных мутаций в них, но и в отношении их качественного состава. В частности, было обнаружено, что аллели летальной мутации *lethal (2) giant larvae – l(2)gl* перманентно встречаются в популяциях в высокой концентрации (Golubovsky, 1978; Соколова, Голубовский, 1979а).

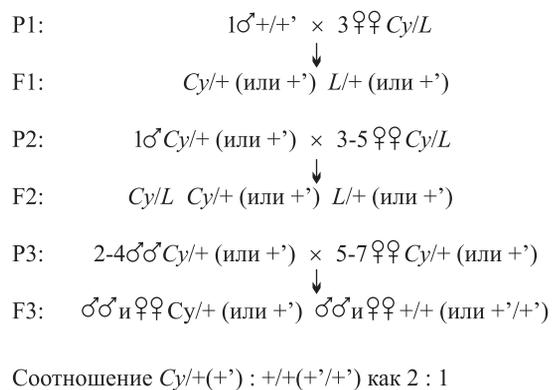
Данная работа является продолжением многолетних исследований, проводимых в лаборатории генетики популяций Института цитологии и генетики СО РАН, и посвящена изучению концентраций и установлению аллелизма летальных мутаций в природных популяциях на территории Евразии.

### Материалы и методы исследования

Изучались *Drosophila melanogaster* из популяций Евразии. Оценивался вклад хромосомы 2 в общую приспособленность особей при помощи метода сбалансированных леталей *Cy/L* (рис. 1).

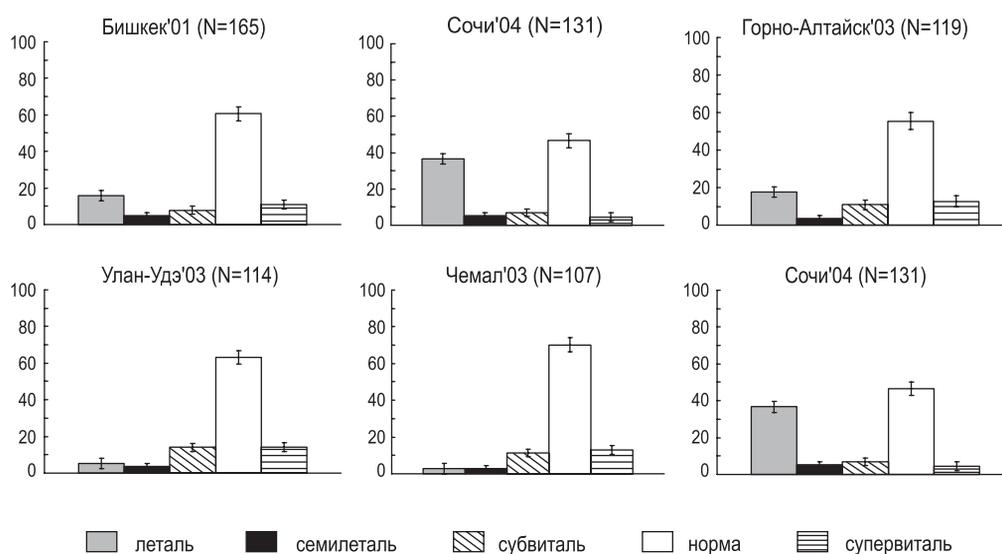
Муhy выращивались на стандартной дрожжевой среде при температуре 25 °С. Для наркоза мух использовался эфир для наркоза стабилизированный. Хромосомы 2, выделенные из природы методом *Cy/L*, поддерживались в фонде лаборатории при комнатной температуре.

Метод сбалансированных леталей *Cy/L* (Дубинин, 1966) позволяет перевести природную хромосому 2 в изогенное состояние. При этом присутствующие в хромосоме рецессивные мутации оказываются в гомозиготном состоянии и могут быть выявлены и учтены.



**Рис. 1.** Схема скрещивания. Метод сбалансированных леталей.





**Рис. 3.** Распределение по классам жизнеспособности хромосом 2, выделенных из природных популяций *Drosophila melanogaster*.

Для популяций Горно-Алтайск-2004, Сочи-2004 и Бишкек-2004 был проведен «тест на аллелизм». Тест на аллелизм летальных мутаций представляет собой попарное сведение в компанд всех летальных хромосом, обнаруженных в популяции, и позволяет установить величину аллелизма, которая представляет собой долю скрещивания обнаруженных летальных мутаций к общему количеству диаллельных скрещиваний.

В популяции Сочи-2004 из 49 проанализированных хромосом класса «леталь» 8 были уникальными, а оставшиеся 41 распределились на 11 аллельных групп. Причем некоторые хромосомы относились к нескольким аллельным группам, что можно трактовать как наличие в хромосоме нескольких летальных мутаций. Уровень аллелизма для летальных мутаций популяции Сочи-2004 составил 11,3 %. В популяции Горно-Алтайск-2003 из 15 проанализированных хромосом класса «леталь» 5 были уникальными, а оставшиеся 11 распределились на 5 аллельных групп. Величина аллелизма в этой популяции равна 10,5 %.

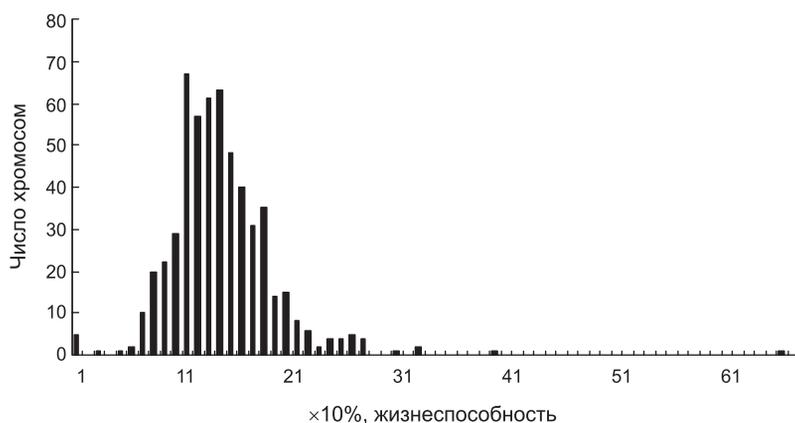
В популяции Бишкек-2004 было проанализировано 8 летальсодержащих хромосом 2. Оказалось, что все они уникальны.

Частота летальных и семилетальных хромосом из природной популяции *Drosophila melanogaster* Умань-1979 по делеции *Df(2)62*

для летальной мутации *l(2)gl* составила величину 0,65 %, частота мутации *net* – 1,04 %, что подтвердило ранее полученные данные о высокой частоте летальных и видимых мутаций в районе *net – l(2)gl* в хромосомах 2, выделяемых из природных популяций.

Данные распределения по жизнеспособности гетерозигот *n<sub>i</sub>/Df(2)62* представлены на гистограмме (рис. 4). Показан характерный для жизнеспособности бимодальный характер распределения. Первая мода соответствует доле летальных мутаций. Высокая концентрация летали *l(2)gl*, по-видимому, связана с селективным преимуществом гетерозигот, в которых данная леталь находится в гаплогосостоянии. Согласно гистограмме летальный эффект мутаций по локусу *l(2)gl* в природной популяции компенсируется повышенной жизнеспособностью нормальных вариантов по этому локусу.

В популяции Сочи-2004 концентрация рецессивных летальных мутаций хромосомы 2 была наиболее высокой (36,9 %). При этом уровень аллелизма составил 11,3 %. Столь большую концентрацию летальных рецессивных мутаций при высоком уровне аллелизма в этой популяции можно объяснить явлением сверхдоминирования. Летальная мутация *l(2)gl* может поддерживаться в природных популяциях в высоких концентрациях за счет преимущества



**Рис. 4.** Жизнеспособность гетерозигот  $n/Df(2)62$  (Yurchenko, Zakharov, 2003).

гетерозигот. При пониженных температурах гетерозиготы  $l(2)gl/+$  имеют селективное преимущество (Golubovsky, Sokolova, 1973; Соколова, Голубовский, 1979б; Вайсман и др., 2006), что позволяет им эффективнее пережить зимний период. В теплое время года высокая частота  $l(2)gl$  поддерживается благодаря «эффекту основателя». Второе возможное объяснение высокой концентрации летальных мутаций в популяции Сочи-2004, сопровождаемой высоким уровнем аллелизма, может быть обусловлено наличием родственных связей между изученными особями разных линий. В любом случае, поскольку популяция г. Сочи была изучена впервые, требуется рассмотрение новой выборки.

Работа поддержана грантом РФФИ № 05-04-48838 и программой Президиума РАН «Биоразнообразии и динамика генофондов».

### Литература

- Берг Р.Л. Мутация «желтая» (*yellow*) в популяции *Drosophila melanogaster* г. Умани // Вестник Ленингр. ун-та. Сер. Биология. 1961. № 3. Вып. 1. С. 77–89.
- Берг Р.Л. Происходит ли элиминация особей, гетерозиготных по летальным мутациям, в популяциях // Изв. АН СССР. 1943. № 4. С. 243–248.
- Вайсман Н.Я., Плюс Н., Голубовский М.Д. Стресс и гапло-адаптивность опухолевого супрессора *lgl*: популяционно-генетическое исследование на дрозофиле // Докл. РАН. 2006. Т. 406. № 4. С. 557–560.
- Голубовский М.Д. Распределение и аллелизм аутосомных леталей в двух очагах размножения *Drosophila melanogaster* популяции города Умань (УССР) // Генетика. 1966. Т. 3. № 11. С. 89–99.
- Голубовский М.Д., Викторова Г.В. Концентрация и аллелизм летальных мутаций в соседних природных популяциях *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1968. Т. 4. № 8. С. 48–57.
- 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.
- Дубинин Н.П. Генетико-автоматические процессы и их роль в процессе органической эволюции // Журн. общ. биологии. 1931. Т. VII. Вып. 5/6. С. 463–479.
- Дубинин Н.П. Эволюция популяций и радиация. М.: Атомиздат, 1966. С. 478–479.
- Дубинин Н.П., Ромашов Д.Д. Генетическое строение вида и его эволюция // Биол. журнал. 1932. Т. 1. № 5/6. С. 52–95.
- Захаренко Л.П., Иванов Ю.Н., Иванников А.В. и др. Мутационный процесс у *Drosophila melanogaster* в природных популяциях Алтая и при действии радиации в эксперименте // Сиб. экол. журнал. 2003. Т. 10. № 3. С. 321–326.
- Захаров И.К. Мутации и мутационный процесс в природных популяциях *Drosophila melanogaster*: Дис. ... доктора биол. наук. Новосибирск: Ин-т цитологии и генетики СО РАН, 1995. 48 с.
- Захаров И.К., Ваулин О.В., Илинский Ю.Ю. и др. Источники генетической изменчивости в природных популяциях *Drosophila melanogaster* // Информ. вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 1/2. С. 112–126.
- Захаров И.К., Юрченко Н.Н., Иванников А.В. и др. Вспышки мутаций и транспозоны в природных популяциях *Drosophila melanogaster* // Информ. вестник ВОГиС. 2001. № 16. С. 10–12.
- Иванников А.В. Анализ рецессивных летальных мутаций в популяции *Drosophila melanogaster* г. Душанбе // Сб. тр. республиканской научно-практической конф. молодых ученых и специа-

- листов Тадж. ССР. Душанбе, 1989. С. 22–25.
- 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.
- Соколова К.Б., Голубовский М.Д. Проявление, взаимодействие и распространение в популяциях аллелей «гигантские личинки» у *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1979а. Т. 15. № 2. С. 233–243.
- Соколова К.Б., Голубовский М.Д. Жизнеспособность гетерозигот по летальным аллелям локуса «гигантские личинки» у *Drosophila melanogaster* при разных температурах // Генетика. 1979б. Т. 15. № 3. С. 454–463.
- Band H.T., Ives P.T. Comparison of lethal and semilethal frequencies in second and third chromosomes from a natural population of *Drosophila melanogaster* // Can. J. Genet. Cytol. 1963. V. 5. P. 351–357.
- Borai D., David J. Recessive lethals of *Drosophila melanogaster* from temperate and tropical habitats: a possible interaction with hybrid disgenesis // Egypt. J. Cytol. 1983. V. 12. P. 65–78.
- Dawood M.M. The genetic load in the second chromosomes of some populations of *Drosophila melanogaster* in Egypt // Egypt. Genetics. 1961. V. 46. P. 239–246.
- Demerec M. Frequency of spontaneous mutations in certain stocks of *Drosophila melanogaster* // Genetics. 1937. V. 22. P. 469–478.
- Dobzhansky Th.G., Ayala F.J., Stebbins G.L., Valentine J.W. Evolution. San Francisco: Freeman and Co. 1977. 572 p.
- Goldshmidt E., Wahrman J., Lederman-Klein A., Weiss R. A two years survey of population dynamics in *Drosophila melanogaster* // Evolution. 1955. V. 9. P. 353–366.
- Golubovsky M.D. The «lethal giant larvae» the most frequent second chromosome lethal in natural populations of *Drosophila melanogaster* // Drosophila Inform. Serv. 1978. V. 53. P. 179.
- Golubovsky M.D., Sokolova K.B. The expression and interaction of different alleles at the *l(2)gl* locus // Drosophila Inform. Serv. 1973. V. 50. P. 124.
- Hoenigsberg H.F., de Novas Y.G. Population genetics in the American Tropics: I. Concealed recessives in different bioclimatic regions // Evolution. 1965. V. 19. P. 506–513.
- Hoenigsberg H.F., Granobles L., de Novas Y.G. *et al.* Lethals and semi-lethals from natural populations of *Drosophila melanogaster* // Drosophila Inform. Serv. 1964. V. 39. P. 128.
- Ives P.T. The genetic structure of American populations of *Drosophila melanogaster* // Genetics. 1945. V. 30. P. 167–196.
- Kosuda K., Kitagawa O., Moriwaki D. A seasonal survey of the genetic structure in natural populations of *Drosophila melanogaster* // Japan. J. Genet. 1969. V. 44. P. 247–258.
- Minamori S., Saito Y. Local and seasonal variations of lethal frequencies in natural populations of *Drosophila melanogaster* // Japan. J. Genetics. 1964. V. 38. P. 290–303.
- Timofeeff-Ressovsky N.W. Mutations of the gene in different directions // Proc. 6th Intern. Congr. Genet. 1932. V. 1. P. 308–330.
- Watanabe T.K. Frequency of deleterious chromosomes and allelism between lethal genes in Japanese natural populations of *Drosophila melanogaster* // Jap. J. Gen. 1969. V. 44. № 3. P. 171–187.
- Yurchenko N.N., Zakharov I.K. Distribution of viability of chromosomes 2 from Uman natural population of *Drosophila melanogaster* in heterozygote with *Df(2)62* overlapping the region of *l(2)gl* locus // Drosophila Inform. Serv. 2003. № 86. P. 41–42.

## LETHAL MUTATIONS IN POPULATIONS OF *DROSOPHILA MELANOGASTER* IN NORTH EURASIA

A.V. Ivannikov, Ya.Ya. Sinyansky, N.N. Yurchenko, S.V. Cheresiz, I.K. Zakharov

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: IvAn@bionet.nsc.ru

### Summary

By using the method of balanced lethals *Cy/L*, concentration of recessive lethal mutations on the chromosome 2 was determined in six natural populations of *Drosophila melanogaster*: Bishkek-2001, Bishkek-2004, Gorno-Altaiisk-2003, Chernal-2003, Ulan-Ude-2003, and Sochi-2004. The distribution has been obtained within the classes of relative viability of individuals homozygous by the chromosome 2. The test has been made for detection of the allelism of lethal mutations in Gorno-Altaiisk-2003, Sochi-2004, and Bishkek-2004 populations. Concentration of lethal mutations in populations studied varied from 3,0 (Chernal-2003) to 36,4 % (Sochi-2004). These values do not differ from the data obtained previously: 6,7–38,7 % is the standard typical of Eurasian populations. In populations Gorno-Altaiisk-2003 and Sochi-2004, the allelism was 10,5 and 11,3 %, respectively. High level of allelism could be produced by phenomenon of «super-dominance», or increased viability of heterozygotes by a set of lethal mutations, as example, *lethal (2) giant larvae – l(2)gl*. The high frequency of *l(2)gl* lethal is, possibly, associated with the selective advantage of heterozygotes in which this lethal is present in haplo-state. The lethal effect of mutations in *l(2)gl* locus in populations is compensated by an increased viability of normal variants for this locus.