

ФЕДОРОВА Н.Б., ЧАДОВА Е.В., ХОЦКИНА Е.А., ЧАДОВ Б.Ф.

Институт цитологии и генетики СО РАН,

Россия, 630090, г.Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева 10,

e-mail : bonife@bionet.nsc.ru

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ, ПОДГОТАВЛИВАЮЩИЕ ПРОЦЕСС ВИДООБРАЗОВАНИЯ

Генетическая мутация - скачкообразное изменение материала наследственности. Как правило, она влечёт за собой изменение того или иного признака организма. В эволюции из генетических мутаций, как из кусочков смальты, складывается мозаичное полотно генома. Возникает новый организм. Эта точка зрения известна под названием синтетической теории эволюции. Она сцементирована представлением о естественном отборе по Дарвину.

Генетические исследования на дрозофиле, проведенные за последнее десятилетие, привели к обнаружению нового класса мутаций у дрозофилы [1]. Мутации, получившие название условных доминантных леталей (УДЛ), обладают набором свойств, отличающих их от обычных мутаций [2]. Среди необычных свойств УДЛ есть три свойства, заставляющие по-новому взглянуть на мутагенез в видообразовании. Создается впечатление, что кроме мутаций, непосредственно отвечающих за образование того или иного нового признака, существуют мутации, функцией которых является инициация и осуществление самого процесса видообразования. Иначе говоря, существуют мутации, ответственные за саму возможность генетического построения эволюционно значимых признаков.

Три выше упомянутые свойства следующие: 1) условная доминантная летальность; 2) способность переводить геном из стабильного состояния в нестабильное и 3) способность увеличивать рассеяние (диссипацию) энергии. Далее остановимся на каждом из них.

Первое свойство мутаций: условная доминантная летальность

Обычные мутации, которыми предпочитают пользоваться в генетической работе, имеют 100% экспрессивность и полную пенетрантность, иными словами, *обычная мутация в гомозиготе проявляется у любой особи данного вида и в неограниченном числе поколений*. УДЛ – принципиально другие мутации: УДЛ проявляется (как леталь) у особей одного генотипа и не проявляется у особей этого же вида, но другого генотипа.

На условности проявления построены способы обнаружения УДЛ. Так получение УДЛ в X-хромосоме построено на том, что УДЛ в X-хромосоме самца не является леталью, но в гетерозиготе с нормальной X-хромосомой (скрещивание с самками линии *yellow*) проявляется как доминантная леталь [1]. В другом случае проявление УДЛ в X-хромосоме зависит от того, с каким из самцов скрещивается самка, содержащая эту УДЛ. В скрещивании с самцом Мёллер-5, содержащим одноименную инверсию, УДЛ не проявляется как леталь, но в скрещивании с нормальным самцом – проявляется [3]. УДЛ в аутосоме 2 дрозофилы, находясь в гетерозиготе с инвертированной аутосомой *In(2LR)Cy* не проявляют доминантного летального действия, но оказавшись в гетерозиготе со структурно нормальной аутосомой 2 из линии *yellow*, становятся летальями [2].

Роль условия для проявления или не проявления доминантной летальности может выполнять та или иная хромосомная перестройка. Так выше упомянутые летали в X-хромосоме проявляются как летали в потомстве от скрещивания с самками *yellow*, но при введении аутосомных перестроек 2 или 3 в геном этой линии УДЛ теряют свойство «убивать» дочерей.

Существование условной доминантной летальности объясняется наличием дублирования регуляторных путей. Мутация прерывает регуляцию по одному из путей. УДЛ проявится как леталь, если будет запущен именно этот путь, но не проявится как леталь, если регуляция будет проходить по другому пути. Её существование просто не будет замечено организмом [4].

Факт условной доминантной летальности демонстрирует возможность существования в геноме мутаций в скрытом, не выходящим на фенотип виде, и поэтому не подвластных отбору. На основе таких мутаций может быть выстроен новый многошаговый регуляторный путь даже в том случае, если элементы этого пути по отдельности не выдерживают отбора из-за летальности. Важен конечный результат: чтобы новый регуляторный блок в целом был жизнеспособен. Таким образом, УДЛ открывают путь к построению сложных регуляторных конструкций.

Второе свойство мутаций: перевод генома из стабильного состояния в нестабильное

Коллекция УДЛ на данный момент насчитывает около сотни мутаций в X-хромосоме и аутосомах. Мутации приводят к дестабилизации генома [5]. Нестабильность проявляется следующим образом.

«Разлеталивание». Мутации поддерживали в культурах с инверсией *In(1) Muller-5* и на сцепленных X - хромосомах. Потеря летального действия мутаций была обнаружена через год после получения мутаций: самцы из нескольких культур в скрещивании с самками *yellow* стали давать дочерей. За 4 года из 23 летальных мутаций 9 мутаций полностью потеряли летальность, а 5 перешли в разряд полуметалей.

Потеря проявления доминантной мутации в оппозитной хромосоме. Летальные мутации в аутосоме 2, поддерживающиеся в гетерозиготе с инвертированной хромосомой *In(2LR)Cy, Cy Bl L⁴*, характеризуются «потерей» проявления доминантных мутаций *Cy, Bl* и *L⁴* в инвертированной хромосоме. За полгода поддержания мутаций было замечено 20 случаев потери проявления: в 17 случаях произошла потеря одного маркера, в 3 случаях – двух.

Хромосомная нестабильность. В скрещивании самок - гетерозигот по инверсии *Muller-5* и мутации в X-хромосоме с самцами *yellow* возникает большое количество патроклинных самцов *yellow*: они обнаружены в потомстве 20 мутаций из 21. Образование патроклинных самцов свидетельствует о потере или о нерасхождении X-хромосом в женском мейозе.

Образование видимых мутаций. В процессе поддержания культур с УДЛ среди особей нормального фенотипа возникают особи, соответствующие фенотипам известных мутаций. Изменения фенотипа наследуются. Мутации имеют полную и неполную пенетрантность. Так, в культурах возникли мутации с полной пенетрантностью типа *plexus, dumpy, brown* и с неполной - *cubitus interruptus, radius incompletus, black*. Фенотипически проявляющиеся мутации образуются и целыми наборами в одном или в следующих друг за другом поколениях.

Единичные и массовые модификации. В культурах мутаций появляются волны *фенокопий*. В одном или нескольких поколениях воспроизводится тот или иной фенотип известных мутаций: *black, purple, brown, trident, abnormal abdomen, Notch, yellow, Dichaete* и др., но потом он исчезает. Попытки закрепить новый фенотип в отводке безуспешны.

Массовое образование морфозов. Выщепление новых фенотипов в культурах УДЛ происходит на фоне образования разнообразных односторонних морфологических дефектов клонального типа - морфозов. Они не наследуются, но наследование УДЛ обеспечивает образование морфозов в каждом поколении культур. По частоте встречаемости в культурах морфозы намного превосходят мутации и модификации.

Перемещение мобильного элемента 412 в диморфных линиях. Среди УДЛ в X – хромосоме, полученных на основе изогенной линии, были получены две мутации с видимым фенотипическим проявлением: «коротконожка» (7) и «прерванная жилка» (18). Мутации являются диморфными: самки имеют мутантный фенотип, а самцы – нормальный. Исследовали уровень транспозиционной активности мобильного элемента 412 в линиях 7, 18 и контрольной линии 3с. Линия 3с была получена вместе с линиями 7 и 18, но не содержала УДЛ. Диморфные линии достоверно отличаются от исходной изогенной линии и линии 3с: 7 линия - по инсерциям элемента 412, а 18 – по эксцизиям.

Таким образом, присутствие УДЛ приводит к дестабилизации генома: локальной деструкции и реорганизации.

Третье свойство мутаций: увеличение диссипации энергии мутантным организмом

После получения УДЛ было замечено повышение двигательной активности их обладателей [1, 6]. Количественно активность исследовали с помощью специального оборудования (*Drosophila Monitor Activity, Model DAM 2, TriKinetics Inc USA*). Исследовали четыре линии, несущие УДЛ в X-хромосоме, и в качестве контроля две нормальные линии. Замер двигательной активности провели в течение 10 дней. Все четыре мутантных линии продемонстрировали активность, достоверно превышающую контрольные значения [7].

У тех же шести линий оценили уровень энергообмена методом непрямой калориметрии. В группах, в каждой по 10 самцов дрозофилы 3-суточного возраста, исследовали удельное выделение CO₂ в мл на грамм живого веса за 1 час экспозиции. Замеры количества CO₂ проводили в инфракрасном газоанализаторе ПГА-12. Уровень дыхания во всех четырех мутантных линиях превышал контрольные значения.

Повышенная двигательная активность и интенсивность дыхания мутантов свидетельствуют об изменении их энергетического статуса в результате образования УДЛ. Изменение состоит в увеличении теплового рассеяния (диссипации) энергии. Ускорения диссипации энергии у генетических мутантов ранее в литературе не описано. *Итак, присутствие УДЛ становится причиной увеличения диссипации энергии организмом.*

О программе видообразования

Видообразование в современном представлении – это накопление путём отбора генетических мутаций, «вылепляющих» тот или иной приспособительный признак. Рассмотренные свойства УДЛ позволяют считать, что процесс видообразования не исчерпывается таким накоплением. Началом процесса является подготовка особого состояния генома, разрешающего, а затем и поддерживающего процесс накопления. Особое состояние создается специфическими мутациями (УДЛ) со специфическими свойствами. Без предварительной фиксации УДЛ в геноме мутации, формирующие конкретные признаки, не имеют перспектив в деле создания нового вида.

Видообразование невозможно или, по крайней мере, маловероятно, если каждый этап построения признака будет проверяться отбором на жизнеспособность. Обретая функциональный смысл только после завершения, недостроенные генетические конструкции будут уничтожаться. С образованием УДЛ эта проблема снимается. Иерархически сложные новации на основе УДЛ могут поэтапно строиться и перестраиваться, находясь в скрытом, не доступном для отбора виде вплоть до окончания строительства и выхода признака в «готовом» виде.

Видообразование невозможно или, по крайней мере, маловероятно при обычном темпе мутирования. С образованием УДЛ эта проблема снимается. УДЛ обеспечивает генетическую нестабильность: частичную деструкцию генома и высокий мутагенез.

Видообразование невозможно, если не будет подготовлена энергетическая почва для возникновения мутаций, увеличивающих сложность живой системы (мутации увеличивающие негэнтропию [8]). Вполне вероятно, что в процессе перестройки

генома необходима свободная энергия и для запуска новых негенетических химических реакций. С образованием УДЛ эта проблема частично снимается. УДЛ обеспечивают ускорение диссипации энергии, а значит, возникает резерв свободной энергии. Он может быть использован во время перестройки генома.

Итак, УДЛ открывают возможность перестройки генома. Вместе с тем, они не выстраивают конкретных новых признаков. Это будут делать другие мутации. Важно отметить, что УДЛ возникают случайно в геноме, но эта случайность, как можно заключить из сказанного выше, автоматически не переносится на строительство эволюционно значимого признака.

Способность УДЛ увеличивать диссипацию энергии порождает мотив эволюционного преобразования. *Этот мотив - компенсация возросших энергозатрат.* Такой мотив к эволюции имеет преимущества перед каноническим мотивом – приспособлением по Дарвину. Во-первых, активным началом в эволюции становится живой организм, а не среда. Во-вторых, процесс эволюции становится периодическим, а не постоянным, как у Ч. Дарвина. В-третьих, комплекс изменений под названием «компенсация возросших энергозатрат» шире естественного отбора. Им может быть обеспечены и целесообразность, и *направленность*, и приспособительный характер изменений. В нем найдется место и для самого естественного отбора.

В предполагаемом процессе *компенсации возросших энергозатрат*, по всей видимости, должны быть не только генетические, но и негенетические изменения. На существование последних в процессе видообразования постоянно указывается. Не исключено, что, будучи элементом «компенсации возросших энергозатрат», не генетические изменения могут закрепиться генетически в виду особой важности для сохранения жизни особи. Если это так, средовая направленность и отсутствие случайности в эволюционном процессе получают объяснение.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 08-04-00094.

Литература

1. *Чадов Б.Ф., Чадова Е.В., Копыл С.А., Федорова Н.Б.* Новый класс мутаций у *Drosophila melanogaster* // Доклады РАН, 2000, Т.373, N5, С.714-717.
2. *Чадов Б.Ф., Чадова Е.В., Копыл С.А., Артемова Е.В., Хоцкина Е.А., Фёдорова Н.Б.* От генетики внутривидовых различий к генетике внутривидового сходства // Генетика, 2004. Т.40. №9. С. 1157-1172.
3. *Чадов Б.Ф., Чадова Е.В., Хоцкина Е.А., Артемова Е.В., Фёдорова Н.Б.* Главное действие хромосомной перестройки – изменение работы регуляторных генов // Генетика, 2004. Т. 40. № 7. С.893-902.
4. *Чадов Б.Ф.* Образ регуляторного гена в опытах на дрозофиле // Генетика 2002. Т. 38. №7.С.725-734.
5. *Чадов Б.Ф., Чадова Е.В., Хоцкина Е.А., Фёдорова Н.Б.* Условно летальные мутации переводят геном из стабильного состояния в нестабильное // Генетика, 2009, №3 (в печати).
6. *Chadov B.F.* Mutations in the regulatory genes in *Drosophila melanogaster* // Proc. Intern. Conf. Biodiversity and Dynamics of Ecosystems in North Eurasia. Novosibirsk, Russia, August 21-26, 2000, P.16-18.IC@G, Novosibirsk, 2000.
7. *Федорова Н.Б., Чадов Б.Ф.* Условные доминантные летали у дрозофилы: высокая двигательная активность имаго. Актуальные вопросы генетики, радиобиологии и радиоэкологии. Тезисы докладов. Дубна: ОИЯИ, 2008. С.102.
8. *Галимов Э.М.* Феномен жизни: между равновесием и нелинейностью. Происхождение и принципы эволюции. М.: Едиториал УРСС, 2001. 256 с.