

УДК 575.17:599.323.4

ИССЛЕДОВАНИЕ t-ГАПЛОТИПОВ ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ДОМОВОЙ МЫШИ

СООБЩЕНИЕ III. ЛОКАЛИЗАЦИЯ t^{WM} -ГАПЛОТИПОВ
ИЗ ЕСТЕСТВЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ *MUS MUSCULUS L.* ТАДЖИКИСТАНА
В ГРУППЕ КОМПЛЕМЕНТАЦИИ t^{W73}

КРЮКОВ В. И., ДЕМИН Ю. С.

С помощью комплементарного анализа показано, что летальные t^{WM} -гаплотипы из естественных популяций *Mus musculus L.* Таджикистана входят в t^{W73} -группу комплементации. Предполагается, что t^{W73} -группа комплементации эволюционно более древняя и в филогенезе послужила основой для формирования гаплотипов других групп комплементации — t^{W5} , t^{W4} , t^{12} , t^9 .

Редессивные летальные или полuletальные мутации в локусе T (t-гаплотипы) широко распространены в природных популяциях домашней мыши. К настоящему моменту опубликованы результаты анализа животных не менее чем из 66 популяций Европы, Азии, Австралии и Америки, 34 среди них оказались полиморфными по локусу T. В восьми выборках, где анализировали 20 или более животных из данной популяции, только две оказались свободными от t-гаплотипов: одна популяция в Канаде и одна островная популяция с ограниченной миграцией в США [1–4]. Кроме того, свободной от t-гаплотипов является выборка из 22 животных (потомство получено от 11 животных), отловленных в 1981 г. в Улан-Баторе (Монгольская Народная Республика) и тестированных в нашей лаборатории.

Для t-гаплотипов характерен плейотропный эффект на ряд процессов онтогенеза, одним из следствий которого является менделевская передача (в ряде случаев с частотой 95% и более) летальных и полuletальных гаплотипов потомству от самцов-гетерозигот. Менделевская передача, обусловленная презиготическим отбором, — важный фактор, поддерживающий летальные и полuletальные гаплотипы в популяциях [5]. Анализ математических моделей, проведенный Левонтиным [6], показал, что на субпопуляционном уровне в отдельных малых сообществах (демах) t-гаплотипы должны периодически теряться в результате генетического дрейфа, гибели гомозигот по леталю и действия других факторов. Однако общий популяционный полиморфизм по локусу T, имеющий в основе положительный гаметический отбор на летальные и полuletальные t-гаплотипы [7], сохраняется за счет миграции гетерозиготных носителей из соседних демов и популяций. Возникновение t-гаплотипов *de novo* до сих пор не доказано, хотя имеются гипотезы о возможном их возникновении посредством неравного кроссинговера [3, 5, 8]. Согласно компьютерным моделям, полuletальные t-гаплотипы подвержены более жесткому давлению отбора, чем летальные. Это связано с существованием в популяциях стерильных, но активных в половом отношении самцов — гомозигот по полuletальным гаплотипам [6, 9].

Выявленные к настоящему моменту летальные t-гаплотипы входят в семь групп комплементации, в отдельные группы относят полuletальные и жизнеспособные гаплотипы [10, 11]. В предыдущем сообщении мы показали, что выделенные из естественных популяций домашних мышей Таджикистана летальные t-гаплотипы (t^{WM} по нашей номенклатуре) не входят в группы комплементации t^0 , t^9 , t^{12} и t^{W5} [2, 12]. В данной работе пред-

ставлены результаты дальнейшего комплементационного исследования, согласно которым t^{wM} -гаплотипы из тестируемых сообществ *M. musculus* Таджикистана относятся к группе комплементации t^{w73} .

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

11 t^{wM} -гаплотипов, которые не входят в группы комплементации t^0 , t^9 , t^{12} и t^{w5} [12], были тестируемы на принадлежность к группам комплементации t^{w1} и t^{w73} . Гаплотипы t^{wM16} , t^{wM17-6} и t^{wM41} выделены из популяций *M. musculus* заказника «Каратау», гаплотипы t^{wM28} , t^{wM45} , t^{wM07} , t^{wM08} , t^{wM10} , t^{wM17} , t^{wM18} и t^{wM24} выделены из популяции заповедника «Тигровая балка» [2]. Бесхвостых животных-компаундов T/t^{w12} (группа комплементации t^{w1}) и T/t^{w73} (группа комплементации t^{w73}) из коллекции t-аллельных мышей ИЭМЭЖ имени А. Н. Северцова АН СССР скрещивали с бесхвостыми компаундами T/t^{wM} . На эффект комплементации указывает выщепление в потомстве фенотипически нормальных мышат-компаундов по рецессивным леталем t^{wM}/t^{w12} или t^{wM}/t^{w73} . Появление таких животных означает, что тестируемый t^{wM} -гаплотип и гаплотип-тестер относятся к разным группам комплементации; отсутствие потомков с нормальным хвостом означает, что гаплотип-тестер и тестируемый гаплотип не комплементируют и, следовательно, входят в общую комплементационную группу [10]. Для вариантов, где самок тестерных линий скрещивали с самцами T/t^{wM} , вычисляли коэффициент комплементации (K) как процент фенотипически нормальных животных от теоретически ожидаемого их количества в данном типе скрещивания [11]. Коэффициенты передачи (S) потомству тестируемых t^{wM} -гаплотипов от самцов-компаундов T/t^{wM} приведены в предыдущем сообщении [12]. Более подробно методические подходы изложены в предыдущих работах [11, 12].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В таблице приведены результаты скрещиваний мышей — носителей летальных гаплотипов из природных популяций *M. musculus* Таджикистана (T/t^{wM}) с животными-тестерами T/t^{w12} и T/t^{w73} . Во всех вариантах скрещиваний с участием гаплотипа t^{w12} в потомстве появлялись как бесхвостые, так и хвостатые мышата. Это указывает, что t^{wM} -гаплотипы и гаплотип t^{w12} входят в разные группы комплементации, т. е. ни один из t^{wM} -гаплотипов не принадлежит t^{w1} -комплементационной группе. Коэффициенты комплементации (K) t^{wM} -гаплотипов с гаплотипом t^{w12} соответствуют таковым, ранее полученным в скрещиваниях с участием t^{wM} -гаплотипов и гаплотипов из групп комплементации t^0 , t^9 , t^{12} и t^{w5} [12]. В данном исследовании K составил 45,4% для скрещиваний с участием гаплотипа t^{wM07} , >100% для t^{wM08} , 45,2% для t^{wM10} , 89% для t^{wM18} и 46% для t^{wM24} .

Соотношение фенотипов в потомстве от скрещиваний мышей-тестеров (T/t^{w12} и T/t^{w73}) с носителями летальных гаплотипов (T/t^{wM}) из природных популяций

Генотип животных тестеров	Тестируемый генотип *										
	T/t^{wM16}	T/t^{wM17-6}	T/t^{wM41}	T/t^{wM28}	T/t^{wM45}	T/t^{wM07}	T/t^{wM08}	T/t^{wM10}	T/t^{wM17}	T/t^{wM18}	T/t^{wM24}
T/t^{w12}	23 : 7 7	53 : 21 15	99 : 31 27	65 : 33 22	70 : 41 23	58 : 24 19	37 : 30 13	48 : 20 12	63 : 32 13	22 : 17 11	9 : 4 2
T/t^{w73}	7 : 0 2	37 : 0 10	53 : 0 15	67 : 0 19	95 : 0 25	52 : 0 12	20 : 0 5	55 : 0 10	44 : 0 9	42 : 0 9	10 : 0 3

* Числитель — соотношение фенотипов мышат (бесхвостые : хвостатые); знаменатель — количество изученных пометов.

Иные результаты получены в скрещиваниях с участием гаплотипа t^{w73} . Ни в одном варианте этих скрещиваний не выщепились хвостатые мышата. Следовательно, t^{wM} -гаплотипы из природных популяций *M. musculus* Таджикистана и гаплотип t^{w73} не комплементируют, т. е. все тестируемые t^{wM} -гаплотипы входят в группу комплементации t^{w73} .

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно таксономии, зоогеографии и палеонтологии родной вида *Mus musculus* L. является Старый Свет. Предполагают, что подвиды, заселяющие Европу, Северную Африку, Австралию и Америку, произошли от предковой формы — *M. musculus wagneri*, которая встречается в Средней Азии (в Советском Туркестане и Иране). В Новый Свет *M. musculus* были интродуцированы в ходе человеческих миграций [13–15]. Очевидно, что генофонд *M. musculus* Старого Света должен быть богаче, чем домовых мышей Нового Света.

До проведения планомерных исследований популяций Старого Света (с 60-х годов) фактически все природные летальные и полублетальные гаплотипы были найдены в североамериканских популяциях и относились к группам комплементации t^{w1} и t^{w5} и к группе сублеталей t^{s1} . При анализе природных сообществ домовых мышей Европы не только обнаружены мутации, относящиеся к трем указанным группам, но и описаны новые, не встреченные пока в Новом Свете группы комплементации t^{w73} и t^{wPa-1} , а также сублетальная мутация t^{w106} [3, 4, 15]. Следует, однако, отметить, что группа t^{w5} в европейских популяциях представлена «перекрывающимися» гаплотипами t^{w74} и t^{w75} [16], которые не комплементируют помимо t^{w5} также с группами t^{w73} и t^{w1} соответственно. В совокупности к данному моменту в диких популяциях домашней мыши Старого Света описаны летальные t -гаплотипы, принадлежащие четырем группам комплементации (t^{w1} , t^{w5} , t^{w73} и t^{wPa-1}). В Новом Свете пока найдены представители двух групп комплементации (t^{w1} и t^{w5}) [3]. Результаты популяционно-генетических исследований показывают, что действительно генофонд вида *M. musculus* в Старом Свете более разнообразен, чем в Новом Свете, согласуясь с данными о формировании вида в Старом Свете. Однако самой насыщенной мутациями, т. е. наиболее полиморфной, а также широко распространенной является группа t^{w3} , причем большинство мутаций изолированы в североамериканских популяциях. Следующее место по полиморфизму и частоте встречаемости среди летальных t -гаплотипов занимает также впервые выявленная в Новом Свете группа комплементации t^{w1} . Полиморфной оказалась и сублетальная (t^{s1}) группа (см. обзор [1]). Полиморфизм в группах t^{w73} и t^{wPa-1} пока не описан в связи с недавним, по-видимому, обнаружением этих групп комплементации [3, 17]. Определенные доводы в пользу полиморфизма в группе комплементации t^{w73} имеются в нашем предыдущем сообщении [12] и в данной работе. Речь идет об изменчивости коэффициентов комплементации, в ряде случаев статистически значимой, найденной в скрещиваниях носителей t^{wM} -гаплотипов с животными разных генотипов-тестеров. Одной из причин изменчивости K может быть то, что t^{wM} -гаплотипы из естественных популяций *M. musculus* Таджикистана представляют собой разные мутации, входящие в t^{w73} -группу комплементации.

Результаты настоящей работы согласуются с представлениями классической зоологии об истории распространения вида *M. musculus* по ареалу, а также позволяют по-новому взглянуть на филогению локуса *T*. Генетический анализ показывает, что на основе гаплотипов t^{w3} -группы комплементации могут возникать гаплотипы t^{w1} , t^{12} - и t^9 -групп, а также жизнеспособные гаплотипы. В свою очередь t^{w1} - и t^{12} -гаплотипы генерируют группу t^9 и жизнеспособные гаплотипы, а группы t^9 и t^9 — только жизнеспособные t^y -гаплотипы [1, 18, 19]. Предполагают, что гаплотипы группы t^{w5} имеют самый длинный мутантный район в локусе *T*, поэтому на их основе в результате рекомбинационных событий могут возникать гаплотипы других групп комплементации и жизнеспособные t -мутации

[5, 8, 18, 20]. Согласно этой гипотезе, гаплотип t^{w5} имеет наибольшую дистальную протяженность, гаплотипы t^{w1} и t^{12} длиннее гаплотипа t^9 (соотношение их между собой не установлено), сведений об относительной протяженности гаплотипов t^{w73} , t^{wPa-1} и t^0 не имеется [5, 18]. Эффекты перекрывающихся гаплотипов (t^{w73} не комплементирует одновременно с группами t^{w73} и t^{w5} , а t^{w73} не комплементирует с t^{w5} и t^{w1}) показывают, что на карте комплементации локуса T гаплотипы t^{w73} и t^{w1} лежат по обе стороны t^{w5} . Экстраполяция этих данных на цитологическую карту позволяет заключить, что t^{w73} имеет большую протяженность, а t^{w1} — меньшую, чем t^{w5} . Следовательно, согласно схеме [18], пять из семи групп комплементации по длине измененного района можно расположить в последовательность $t^{w73} > t^{w5} > t^{w1} > t^{12} > t^9$. Такое соотношение означает, что в филогенезе гаплотипы группы комплементации t^{w73} явились основой для формирования по меньшей мере четырех групп комплементации: t^{w5} , t^{w1} , t^{12} и t^9 . В свою очередь факт, что наиболее протяженный и, следовательно (по гипотезе [18, 20]), эволюционно более древний гаплотип t^{w73} найден вблизи предполагаемого центра расселения вида *M. musculus* L. — в Средней Азии, можно рассматривать как указание на формирование вида в этом регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett D. The T-complex of the mouse: an assesment after 50 years of study.—Harvey Lectures. 1978, ser. 74, p. 1.
2. Демин Ю. С., Крюков В. И., Орлов В. Н. Исследование t-гаплотипов природных популяций домашней мыши. Сообщение I. Выявление t-гаплотипов в популяциях *Mus musculus* L. Таджикистана.— Генетика, 1980, т. 16, № 7, с. 1270.
3. Guenet J.-L., Condamine H., Gaillard J., Jacob F. t^{wPa-1} , t^{wPa-2} , t^{wPa-3} : three new t-haplotypes in the mouse.— Genet. Res., 1980, v. 36, p. 214.
4. Dooker G. B., Berry R. J., Artzt K., Bennett D. A semilethal t-haplotype in Orknei Islands.— Genet. Res., 1981, v. 37, p. 221.
5. Демин Ю. С., Сафронова Л. Д. Генетика локуса T домашней мыши (*Mus musculus* L.).— В кн.: Успехи современной генетики. М.: Наука, 1980, вып. 9, с. 97.
6. Lewontin R. The effect of differential viability on the population dynamics of t-alleles in the house mouse.— Evolution, 1971, v. 22, p. 262.
7. Демин Ю. С. Презиготический отбор у животных.— Успехи соврем. биол., 1982, т. 93, № 1, с. 105.
8. Lyon M. F., Evans E. P., Jarvis S. E., Sayers J. t-Haplotypes of the mouse may involve a change intercalary DNA.— Nature, 1979, v. 279, № 5708, p. 38.
9. Berry R. J., Jacobson M. E. Vagility in an island population of the house mouse.— J. Zool., 1974, v. 173, p. 341.
10. Bennett D. The T-locus of the mouse.— Cell, 1975, v. 6, p. 441.
11. Демин Ю. С., Сафронова Л. Д. Факторы, влияющие на комплементацию у копауидов по летальным гаплотипам локуса T домашней мыши.— Докл. АН СССР, 1982, т. 267, № 3, с. 753—755.
12. Демин Ю. С., Крюков В. И. Исследование t-гаплотипов природных популяций домашней мыши. Сообщение II. Анализ на принадлежность к группам комплементации.— Генетика, 1983, т. 19, № 1, с. 58.
13. Klein J., Götz D., Nadeau J. H., Wakeland E. K. Population immunogenetics of Murgine H-2 and t-systems.— In: Biology of house mouse/Ed. Berry R. J. L.: Acad. Press, 1981, p. 439.
14. Fertig D. S., Edmonds V. W. The physiology of the house mouse.— Sci. Amer., 1969, v. 221, № 4, p. 103.
15. Dunn L. C., Bennett D., Cookingham J. Polymorphism for lethal alleles in european population of *Mus musculus*.— J. Mammal., 1973, v. 54, № 4, p. 882.
16. Artzt K., Babiarsz B., Bennett D. A t-haplotype (t^{w73}) overlapping two complementation groups.— Genet. Res., 1979, v. 33, № 3, p. 279.
17. Klein J., Hammerberg C. The control of differentiation by the T complex.— Immunol. Rev., 1977, v. 33, p. 71.
18. Bennett D., Dunn L. C., Artzt K. Genetic change in mutations at the T/t-locus in the mouse.— Genetics, 1976, v. 83, № 2, p. 361.
19. Hammerberg C. The effects of the t-complex upon male reproduction are due to complex interaction between its several regions.— Genet. Res., 1982, v. 39, № 3, p. 219.
20. Lyon M. F., Meredith R. Investigations of the nature of the t-alleles in the mouse. II. Genetic analysis of an unusual mutant alleles and its derivatives.— J. Heredity, 1964, v. 19, p. 313.

**STUDY OF t-HAPLOTYPES OF NATURAL MOUSE POPULATIONS
(MUS MUSCULUS L.)**

**III. LOCALIZATION OF t^{wM}-HAPLOTYPES FROM NATURAL MOUSE
POPULATIONS IN TAJIKISTAN IN t^{w73} GROUP OF COMPLEMENTATION
KRYUKOV V. I., DEMIN Yu. S.**

*A. N. Severtzov Institute of Evolutionary Morphology and Ecology
of Animals, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

S u m m a r y

Lethal t^{wM}-haplotypes found in two natural populations of mice from Tajikistan (USSR) were shown by complementation analysis to belong to t^{w73} group of complementation.

It was proposed that haplotypes of t^{w73} complementation group are more ancient than t^{w5}, t^{w1}, t^{w12} and t⁹, the former having been the basis for formation of the other groups.
