

Академия наук СССР
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ МОРФОЛОГИИ
И ЭКОЛОГИИ ЖИВОТНЫХ ИМ. А.Н. СЕВЕРЦОВА

На правах рукописи
УДК 575.174.2:591.151

КРЮКОВ
Владимир Иванович

**АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА Т-ЛОКУСА
В ПОПУЛЯЦИЯХ ДОМОВОЙ МЫШИ (*Mus musculus L.*)**

03.00.15 - генетика
03.00.08 - зоология

Автореферат диссертации
на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Москва - 1983

Работа выполнена в Лаборатории проблем доместикации животных
Института эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н. Север-
цова АН СССР.

Научные руководители:

доктор биологических наук

ОРЛОВ В. Н.

доктор биологических наук

ДЁМИН Ю.С.

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук

МИТРОФАНОВ В.Г.

кандидат биологических наук

КОТЕНКОВА Е.В.

Ведущее учреждение – Институт общей генетики АН СССР

Защита диссертации состоится 17 мая 1983 г. в 14 часов
на заседании специализированного совета Д 002.48.02
по защите диссертаций
на соискание учёной степени доктора биологических наук
при Институте эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н.
Северцова АН СССР (117071, Москва, Ленинский проспект, 33).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института.
Автореферат разослан 15 апреля 1983 г.

Учёный секретарь специализированного
совета, кандидат биологических наук

Капралова Л.Т.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Популяция как предмет исследования занимает центральное положение и в экологии, и в популяционной генетике. Изучение её до недавнего времени велось каждой из этих дисциплин независимо от другой. Экологические механизмы эволюционных преобразований популяций являются предметом эволюционной экологии (Шварц С.С., 1969, 1980). Однако для исследования экологических механизмов эволюции необходимо знание процессов, определяющих преобразование генетической структуры популяций. Проведению подобного рода исследований препятствует не изученность частной генетики многих видов животных. Поэтому для изучения экологических механизмов эволюционных преобразований популяций могут быть использованы модельные виды, генетика которых достаточно хорошо известна. Одним из таких видов является домовая мышь (*Mus musculus L.*).

У домового мыши в околоцентромерном районе 17 хромосомы локализована сложная генетическая система доминантных и рецессивных мутаций – Т-локус. Эти мутации играют важную роль в индивидуальном развитии животных и популяционной биологии вида и поэтому являются удобной моделью для экологических и генетических исследований. Т-локус можно рассматривать как модельную систему генетического контроля и регуляции эмбрионального развития млекопитающих (Gluecksohn-Waelech, Erickson, 1970; Дёмин, Сафронова, 1980; Magnuson, Epstein, 1981) и человека (Василейский, 1981). Частое мутирование в Т-локусе позволяет использовать эту генетическую систему в мониторинге загрязнения окружающей среды (Дёмин, Сафронова, 1982). Рецессивные летальные мутации Т-локуса подавляют кроссинговер в проксимальном районе 17 хромосомы. Из-за этого некоторые гены, лежащие в области супрессии кроссинговера (например, Н-2, Т1а), наследуются сцеплению. Их функциональное сходство и сцепленное наследование дало основание предположить, что эти генетические системы представляют собой коадаптированный генный комплекс, адаптивное значение которого для вида ещё предстоит выяснить. Большинство рецессивных летальных мутаций Т-локуса сохраняются в природных популяциях благодаря гаметическому отбору, механизм и значение которого ещё не изучены. Широкий полиморфизм Т-локуса позволяет изучать влияние естественного отбора на распределение различных аллелей этого локуса по ареалу вида. В настоящее время полиморфизм Т-локуса сравнительно хорошо изучен лишь в североамериканских и, в меньшей степени, в западноевропейских популяциях.

Полиморфизм Т-локуса у мышей, обитающих на территории СССР, не изучен.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы является изучение рецессивных мутаций в локусе Т (t-гаплотипов) из естественных популяций домового мыши (*Mus musculus L.*) Евразии.

Задачи исследования были следующими: 1) изучить полиморфизм локуса

Т домовых мышей в некоторых природных популяциях Восточной Европы, Центральной и Средней Азии; 2) определить группу комплементации выявленных t-гаплотипов; 3) проанализировать экологические факторы, влияющие на сохранение летальных мутаций Т-локуса в природных популяциях домашней мыши.

Научная новизна. Впервые изучен полиморфизм Т-локуса домашних мышей, обитающих на территории Советского Союза. Выявлены рецессивные летальные мутации (t-гаплотипы) и определена их комплементационная принадлежность. Установлено не-менделевское наследование обнаруженных мутаций. Доказано влияние женского генотипа на не-менделевское наследование t-гаплотипов от гетерозиготных самцов. Впервые обнаружено статистически достоверное различие пренатальной выживаемости животных гетерозиготных по гаплотипам t (t^{w73} -группа комплементации) и гаплотипами t^{0-} , t^{9-} , t^{12-} , t^{w1-} и t^{w5-} групп комплементации. В реципрокных скрещиваниях показано влияние женского генотипа на пренатальную выживаемость гетерозигот по двум различным гаплотипам. Предложена новая гипотеза мутационных преобразований t-гаплотипов в процессе эволюции вида.

Научно-практическая ценность работы. Результаты выполненной работы дают новую информацию о распространении и биологической роли репродуктивного отбора у млекопитающих. Они могут быть использованы при исследовании гаметического отбора у хозяйственно ценных пород животных. Обнаруженные в популяциях заповедника «Тигровая балка» и заказника «Каратау» мутации Т-локуса домашней мыши могут быть использованы как тест-система для изучения влияния мутагенов (в частности – пестицидов) на других млекопитающих заповедника и заказника. Тесная функциональная связь локусов Т и Н-2 может служить моделью для дальнейших исследований коадаптированных комплексов генов и реакции всего генотипа на изменения окружающей среды. Факты влияния женского организма на пренатальную выживаемость гетерозиготных по двум разным t-гаплотипам животных могут быть использованы в дальнейших исследованиях взаимоотношений «мать–плод». Результаты исследований гаметического отбора, мутационных преобразований t-гаплотипов, полиморфизма Т-локуса по ареалу вида могут быть использованы в вузовских курсах дарвинизма, экологии и генетики, а также при разработке внутривидовой систематики домашней мыши.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на Пятом Всесоюзном совещании по грызунам (Саратов, 1980) и на Четвёртом съезде ВО-ГиС (Кишинёв, 1982). Диссертация апробирована на межлабораторном семинаре Института общей генетики АН СССР.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 работ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 152 страницах, содержит 15 рисунков, 19 таблиц и состоит из «Введения», трёх основных глав, содержит 15 рисунков, 19 таблиц и состоит из «Введения», трёх глав, «Заключения», раздела «Выводы» и списка цитированной литературы (249 ссылок).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В работе представлены результаты генетического анализа *Mus musculus* L. из природных популяций 5 удалённых друг от друга районов Советского Союза и Монголии (табл.1): 1) 145 мышей из заповедника «Тигровая балка», юго-западный Таджикистан; 2) 20 мышей из заказника «Каратау», юго-западный Таджикистан; 16 мышей из Монголии; 4) 8 курганчиковых мышей *M. m. hortulanus* из Кировоградской области Украины; 5) одна самка *M. m. musculus* из Московской области.

Для генетических анализов использованы мыши инбредных линий СЗН/НВ, СВА, В10.Д2/ЕgJ и С57BL/6 (обозначаемые далее как СЗН, СВА, В10 и В6 соответственно), а также мыши из рандомбредных колоний T/t^6 , T/t^{12} , T/t^{w5} , T/t^{w18} , T/t^{w12} и T/t^{w73} из коллекции ИЭМЭЖ АН СССР.

Выявление животных-носителей t-гаплотипов в выборках мышей из природных популяций. Метод выявления животных-носителей t-гаплотипов основан на взаимодействии этих мутаций с доминантной мутацией T, вследствие которого рождаются мыши, не имеющие хвоста (Dobrovolskaia-Zawadskaia, KoboziEFF, 1932; Dunn, Morgan, 1953). Так как для этого типа скрещиваний необходимо лишь, чтобы животное-тестер несло доминантную мутацию T, то анализируемых диких мышей можно скрещивать с короткохвостыми мышами генотипа $T/+$ или с бесхвостыми мышами генотипа T/t^l , где t^l - любой летальный гаплотип (рис. 1).

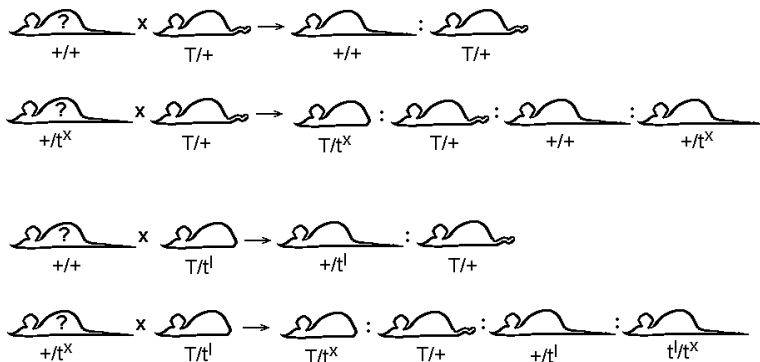


Рис. 1. Схемы скрещиваний, позволяющих выявить гетерозиготных носителей рецессивных t-гаплотипов.

Как видно из приведённых ниже схем скрещиваний, появление бесхвостых мышат в помёте исследуемого животного (обозначенного на схемах знаком "?") свидетельствует о том, что это животное является носителем рецессивной t-мутации.

Сохранение обнаруженных в природных популяциях t-гаплотипов в балансированных по летаям линиях. Анализируя потомство от диких и T-несущих лабораторных мышей, мы обнаружили среди диких животных носителей t-гаплотипов. Эти t-гаплотипы обозначены индексом «^{wM}» с порядковым номером, соответствующим номеру того дикого животного, от которого t-гаплотип получен (например, t^{wM16}).

Бесхвостые T/t^{wM} потомки каждой дикой +/t^{wM}-мыши скрещивались между собой (рис. 2).

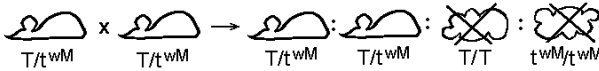


Рис. 2. Схема скрещивания, позволяющая сохранять летальные t-гаплотипы.

Такая система скрещиваний позволяет создать балансированные по двум летаям (T и t^{wM}) линии. Зиготы T/T гибнут на 11 день развития. Эмбрионы, гомозиготные по летальным t-гаплотипам, также гибнут в эмбриогенезе в периоды, специфичные для каждой комплементационной группы. T/t^{wM}-гетерозиготы каждой линии были использованы для дальнейшего исследования t-гаплотипов.

Определение соотношения передачи t-гаплотипов гетерозиготными самцами. Нарушение менделевского соотношения передачи t-гаплотипов гетерозиготными самцами является характерным признаком этих мутаций. Величина соотношения передачи определяется как доля детёнышей, получивших t-гаплотип от гетерозиготного самца, среди всех детёнышей, рождённых от этого гетерозиготного самца. Эту величину можно определить по результатам скрещиваний нескольких типов, но наиболее удобным является тип, показанный на рис 3.

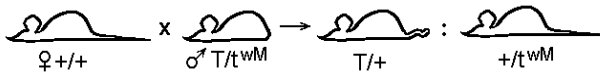


Рис. 3. Схема скрещиваний, позволяющая определить соотношение передачи t-гаплотипа от гетерозиготного самца потомству.

При использовании результатов скрещивания данного типа величину соотношения передачи t-гаплотипа определяют как

$$s_t = m (+/t^{wM}) : [m (+/t^{wM}) + n (T/+)],$$

где s_t – соотношение передачи t-гаплотипа; $m (+/t^{wM})$ – количество длиннохвостых потомков +/t^{wM}; $n (T/+)$ – количество короткохвостых потомков T/+.

Так как перед нами стояла задача исследовать влияние женского генотипа на величину соотношения передачи обнаруженных t-гаплотипов, мы скрещивали гетерозиготных самцов-носителей исследуемых аллелей с самками различных инбредных линий: СВА, СЗН, В6 и В10. Выбор этих линий мышей был обусловлен тем, что по данным генетических анализов линии СВА и СЗН отличаются от линий В6 и В10. Мы полагали, что использование этих

двух групп линий мышей, отличающихся по генетическому фону, позволит нам определить степень влияния генотипа матери на величину соотношения передачи t-гаплотипов от гетерозиготных самцов. Предварительные данные о таком влиянии были получены ранее (Дёмин и др., 1978, 1979).

Соотношения передачи каждого t^{wM} -гаплотипа на генетическом фоне самок линий СВА и СЗН, а также В10 и В6 выражали в долях единицы. Достоверность различий соотношения передачи каждого t-гаплотипа на генетических фонах четырёх указанных линий определяли по критерию Стьюдента и критерию χ^2 (Урбах, 1964; Лакин, 1973) с учётом тех рекомендаций, которые даны для применения этих критериев (Мирвис, 1975).

Комплементационный анализ выделенных t^{wM} -гаплотипов. Комплементационный анализ выявленных t^{wM} -гаплотипов проводили, скрещивая гетерозиготных (T/t) самцов-носителей t^{wM} -гаплотипов с самками следующих генотипов: T/t^6 , T/t^{12} , T/t^{w5} , T/t^{w12} , T/t^{w18} , T/t^{w73} . Указанные t-гаплотипы входят в t^0 , t^{12} , t^{w5} , t^{w1} , t^9 , t^{w73} -группы комплементации соответственно.

Два различных летальных гаплотипа t^1 и t^x считаются принадлежащими к одной группе комплементации в том случае, если при скрещивании гетерозиготных T/t^1 и T/t^x животных рождаются только бесхвостые животные T/t. Рождение исключительно бесхвостых животных T/t^1 и T/t^x обусловлено в этом случае эмбриональной гибелью зигот T/T и t^1/t^x (рис. 4)



Рис. 4. Результат скрещивания животных, t-гаплотипы которых входят в одну группу комплементации.

Если же при скрещивании гетерозиготных животных T/t^1 и T/t^x , помимо бесхвостых детёнышей, рождаются мышата ещё одного фенотипического класса – длиннохвостые (рис. 5), то это свидетельствует о жизнеспособности t^1/t^x гетерозигот и комплементарности гаплотипов t^1 и t^x .

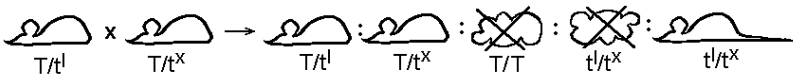


Рис. 5. Результат скрещивания животных, t-гаплотипы которых входят в разные группы комплементации.

В большинстве случаев количество рождённых t^1/t^x гетерозигот ниже теоретически ожидаемого количества. Это объясняется тем, что комплементация между двумя t-летальными обычно неполная и часть компаундных t^1/t^x -зигот гибнет пренатально. Величина, равная доле выживших до рождения компаундных t^1/t^x -зигот от всего количества теоретически ожидаемых зигот этого генотипа, образовавшихся в результате оплодотворения (т.е. и выживших, и погибших до рождения) называется коэффициентом комплементации.

Коэффициент комплементации определяли по формуле

$$k = n : (m \cdot s_t),$$

где k – коэффициент комплементации между двумя летальными t -гаплотипами, n – количество рождённых t^1/t^x -гетерозигот, m – суммарное количество T/t^1 и T/t^x животных, s_t – соотношение передачи t -гаплотипа гетерозиготным самцом (подробнее см. Дёмин, Крюков, Орлов, 1982). Комплементационные эффекты между каждым из 6 известных t^1 -гаплотипов и всеми t^{wM} -гаплотипами, выявленными в природных популяциях, были суммированы, вычислены средние коэффициенты комплементации (k_{cp}), которые сравнивали, используя критерий Стьюдента (Урбах, 1964; Лакин, 1973).

Определение частот t^{wM} -гаплотипов в популяциях. Частоты t -гаплотипов в обследованных природных популяциях вычисляли по формуле Харди-Вайнберга (Ли, 1978, с. 22), но при этом была введена поправка на преимущественное наследование t^{wM} -гаплотипов от гетерозиготных самцов. Расчёт ожидаемых численностей генотипов в исследованных популяциях вычисляли с учётом малых размеров выборок (Ли, 1978, с.24). Степень соответствия ожидаемых численностей генотипов их эмпирическим численностям определяли по критерию χ^2 (Дёмин, Крюков, Орлов, 1979, 1980).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты генетического анализа домовых мышей из природных популяций приведены в таблице 1. В общей сложности проанализированы генотипы 96 животных. В ходе анализа было получено 316 помётов и 1870 детёнышей (из них 218 бесхвостых (T/t), 614 короткохвостых ($T/+$) и 1038 длиннохвостых ($+/+$, $+/t$, t^1/t^{wM}). Гетерозиготные носители t -гаплотипов обнаружены в трёх выборках из двух популяций – популяции мышей заказника «Каратау» и в двух выборках из популяции заповедника «Тигровая балка». Из 8 мышей выборки «Каратау» 4 оказались гетерозиготными носителями t -гаплотипов. Из 69 проанализированных мышей «Тигровой балки» t -гаплотипы несли 12 животных. В выборках трёх других популяций t -гаплотипы не обнаружены.

Результаты сохранения t^{wM} -гаплотипов в балансированных по леталю линиях. Из выявленных 16 t^{wM} -гаплотипов 11 удалось сохранить в балансированных по леталю линиях и изучить. Из исследованных 11 t -гаплотипов 8 (t^{wM07} , t^{wM08} , t^{wM010} , t^{wM017} , t^{wM018} , t^{wM024} , t^{wM28} , t^{wM45}) получены от мышей, пойманных в заповеднике «Тигровая балка». Три t -гаплотипа (t^{wM16} , t^{wM17-6} и t^{wM45}) выделены из генофонда популяции мышей заказника «Каратау».

В каждой T/t^{wM} линии получено от 133 до 462 детёнышей (таблица 2). В общей сложности во всех 11 T/t^{wM} -линиях рождено 2912 мышат. Все они были бесхвостыми, т.е. имели генотип T/t^{wM} . Этот факт следует рассматривать как доказательство того, что все 11 t^{wM} -аллелей являются летальными.

Таблица 1 – Результаты анализа домовых мышей из природных популяций

Выборка	Пол	Проанализировано животных	Дали потомство		Генотипы животных, давших потомство	
			кол-во особей	%	+/+	+/t
Заказник «Карагау», 1978 г.	♀	14	4	28	1	3
	♂	6	4	67	3	1
	Σ	20	8	40	4	4
Заповедник «Тигровая балка», 1978 г.	♀	60	12	20	12	–
	♂	28	25	89	20	5
	Σ	88	37	42	32	5
Заповедник «Тигровая балка», 1979 г.	♀	25	5	20	4	1
	♂	32	27	84	21	6
	Σ	57	32	56	25	7
Монголия, 1981г.	♀	5	3	60	3	–
	♂	11	8	73	8	–
	Σ	16	11	69	11	–
Украина, 1981 г.	♀	1	1	100	1	–
	♂	7	6	86	6	–
	Σ	8	7	88	7	–
Московская обл. РСФСР, 1982 г.	♀	1	1	100	1	–
	♂	–	–	–	–	–
	Σ	1	–	–	1	–
В сумме по всем выборкам	♀	106	26	25	22	4
	♂	84	70	83	58	12
	Σ	190	96	51	60	16

Средняя величина помётов в каждой линии колебалась от 2,7 (линия T/t^{wM16}) до 3,5 (линия T/t^{wM08}). Средняя величина помётов, рассчитанная по данным всех 11 T/t линий, равна 3,1. Небольшая средняя величина помётов в T/t^{wM} линиях объясняется тем, что половина детёнышей – гомозигот T/T и t^{wM}/t^{wM} погибает пренатально.

Соотношение полов в помётах различных линий колеблется, но статистически достоверных различий не обнаружено.

Величины соотношения передачи t^{wM}-гаплотипов от гетерозиготных самцов. Результаты скрещиваний гетерозиготных T/t самцов с +/+ самками 4 линий приведены в таблице 3. В каждой из 2 групп линий (СЗН+СВА и В10+В6) получено не менее 100 потомков. В правом (8) столбце таблицы 3 указано общее количество +/t^{wM} и T/+ животных, полученных от гетерозиготных по каждому гаплотипу самцов и самок всех 4 линий. Суммированные по всем 11 t^{wM}-гаплотипам данные, отражающие расщепление по фенотипам +/t^{wM} : T/+ в потомстве T/t^{wM} самцов, приведены в нижней строке таблицы 3. В общей сложности в этом эксперименте получено 2496 детёнышей: 1289 от самок СВА и СЗН и 1207 детёнышей от самок В6 и В10.

Таблица 2 – Количество животных, средние величины помётов и соотношения полов в балансированных по летаям T/t^{wM}-линиях

Гаплотип T/t ^{wM} -линии	Кол-во помётов	Суммарное кол-во F, полученное в эксперименте	Средняя величина помётов	Фактическое соотношение самки : самцы	P*
t ^{wM07}	83	276	3,3	137:139	>0,05
t ^{wM08}	67	233	3,5	112:121	>0,05
t ^{wM010}	51	158	3,1	83: 75	>0,05
t ^{wM017}	40	133	3,3	69: 64	>0,05
t ^{wM018}	67	202	3,0	109: 93	>0,05
t ^{wM024}	69	202	2,9	114: 88	>0,05
t ^{wM16}	91	244	2,7	126:118	>0,05
t ^{wM17-6}	94	292	3,1	152:140	>0,05
t ^{wM28}	125	361	2,9	189:172	>0,05
t ^{wM41}	113	349	3,1	186:163	>0,05
t ^{wM45}	137	462	3,4	235:227	>0,05
Σ	937	2912	3,1	1512:1400	>0,05

* Достоверность различия фактического соотношения полов от теоретически ожидаемого.

Таблица 3 –Соотношение +/t : T/+ фенотипов в потомстве гетерозиготных T/t^{wM}-самцов и ++ самок 4 различных линий

Гаплотип T/t ^{wM} -самцов	Линии самок						
	СЗН	СВА	СЗН+СВА	В10	В6	В10+В6	СЗН+СВА+В10+В6
t ^{wM07}	93:6	17:0	110:6	23:5	65:9	88:14	198:20
t ^{wM08}	97:4	–	97:4	84:16	5:0	89:16	186:20
t ^{wM010}	65:5	78:1	113:6	21:6	79:17	80:23	193:29
t ^{wM017}	73:7	33:3	106:10	4:3	80:27	84:30	190:40
t ^{wM018}	124:10	–	124:10	60:11	58:10	118:21	242:31
t ^{wM024}	105:3	–	105:3	48:3	50:8	98:11	203:14
t ^{wM16}	101:2	–	101:2	–	95:5	95:5	196:7
t ^{wM17-6}	94:4	48:3	142:7	–	116:2	116:2	258:9
t ^{wM28}	78:2	33:0	111:2	40:3	64:7	104:10	215:12
t ^{wM41}	79:2	32:2	111:4	17:3	77:6	94:9	205:15
t ^{wM45}	64:2	48:1	112:3	73:6	21:0	94:6	206:9
Σ	973:47	259:10	1232:57	370:56	690:91	1060:147	2292:204

В таблице 4 приведены величины соотношения передачи t^{wM}-гаплотипов, вычисленные по данным табл. 3. Достоверность различий соотношений передачи t^{wM}-гаплотипов на генетических фонах самок двух групп линий указана в столбце 5 табл. 4. Из 11 изученных t^{wM}-гаплотипов 7 (t^{wM07}, t^{wM08}, t^{wM010}, t^{wM017}, t^{wM018}, t^{wM024} и t^{wM28}) обнаружили статистически достоверное различие в величинах соотношения передачи на генетических фонах двух различных групп линий при P_{0,05}, а 5 из них (t^{wM08}, t^{wM010}, t^{wM017}, t^{wM024}, t^{wM28}) имели ста-

статистически достоверное различие величин s_i при уровне значимости $P_{0,01}$. Остальные 4 гаплотипа (t^{wM16} , t^{wM17-6} , t^{wM41} , t^{wM45}) не имели статистически достоверного различия величин соотношения передачи на генетических фонах исследуемых двух групп инбредных линий.

Таблица 4 – Величины соотношения передачи t^{wM} -гаплотипов на генетических фонах самок различных линий

Гаплотип T/t^{wM} -самцов	Линии самок			P*
	СЗН+СВА	В10+В6	СЗН+СВА+ В10+В6	
t^{wM07}	0,94	0,86	0,91	<0,05
t^{wM08}	0,96	0,85	0,90	<0,01
t^{wM010}	0,95	0,78	0,87	<0,001
t^{wM017}	0,91	0,74	0,83	<0,001
t^{wM018}	0,93	0,85	0,89	<0,05
t^{wM024}	0,97	0,90	0,94	<0,001
t^{wM16}	0,98	0,95	0,97	>0,05
t^{wM17-6}	0,95	0,98	0,97	>0,05
t^{wM28}	0,98	0,91	0,95	<0,01
t^{wM41}	0,97	0,91	0,94	>0,05
t^{wM45}	0,97	0,94	0,96	>0,05
среднее s_i	0,96	0,88	0,92	<0,001

* Достоверность различий между величинами s_i t^{wM07} -гаплотипов на генетических фонах самок (СЗН+СВА) и (В6+В10).

Используя данные табл. 3 (нижняя строка), мы провели оценку достоверности различий между величинами соотношения передачи t^{wM} -гаплотипов на фоне каждой из 4 инбредных линий самок. Результаты оценок приведены в таблице 5, из которой видно, что величины s_i на фоне линий В6 и В10 статистически значимо отличаются от величин s_i на фоне линий СЗН и СВА. В то же время различия между величинами s_i внутри каждой из групп оказались статистически недостоверными. Эти результаты, с одной стороны, подтвердили возможность объединения данных, полученных по каждой из 4 линий отдельно, в 2 группы (СЗН и СВА) и (В6 и В10), а с другой стороны, могут служить косвенным доказательством генетического отличия линий СЗН и СВА от линий В10 и В6.

Средние величины s_i t^{wM} -гаплотипов на генетическом фоне линий (СВА и СЗН) и линий (В10 и В6) приведены в таблице 4. Эти величины равны 0,96 и 0,88 соответственно. Различие между этими двумя величинами статистически достоверно при $P_{0,001}$ (табл. 5). В четвёртой графе таблицы 4 приведены величины s_i каждого из 11 t^{wM} -гаплотипов на фоне всех 4 линий. Эти величины были использованы при вычислении коэффициентов комплементации между t^{wM} -гаплотипами и гаплотипами других комплементационных групп. Средняя величина соотношения передачи всех 11 t^{wM} -гаплотипов на генети-

ческом фоне 4 линий оказалась равной 0,92. Эта величина использована при вычислении частот t^{wM} -гаплотипов в популяциях.

Таблица 5 – Достоверность различия между величинами соотношения передачи t^{wM} -гаплотипов от самцов потомству самок 4 различных линий

s_i , t^{wM} -гаплотипов на генетическом фоне самок линий	s_i , t^{wM} -гаплотипов на генетическом фоне самок линий		
	СЗН (0,95)	СВА (0,96)	В10 (0,87)
В6 (0,88)	<0,001	<0,001	>0,05
В10 (0,87)	<0,001	<0,001	
СВА (0,96)	>0,05		

Как видно из табл. 4, величина s_i , t^{wM} -гаплотипов на генетическом фоне самок всех 4 линий варьирует от 0,83 (гаплотип t^{wM017}) до 0,97 (гаплотипы t^{wM16} и t^{wM17-6}). Нами определена достоверность различия частот наследования t^{wM} -гаплотипов от T/t^{wM} -самцов потомством самок 4 линий. Эти результаты приведены в таблице 6, из которой следует, что соотношение передачи ряда аллелей статистически достоверно отличается от соотношения передачи других t^{wM} -гаплотипов. Различия достоверны при уровнях значимости $P_{0,05}$, $P_{0,01}$, а в некоторых случаях – при $P_{0,001}$.

Со времени первой публикации о не-менделевском наследовании t^{wM} -гаплотипов потомками t -несущих самцов (Chesley, Dunn, 1936) накоплен большой фактический материал о зависимости величины s_i от генетической структуры наследуемого t -гаплотипа (Dunn, 1943; Yanagisawa e.a., 1961; Dunn, Bennett, 1968; Tessler, Olds-Clarke, 1981). Данн, на основании результатов упомянутой выше работы (Dunn, 1943) сделал вывод, что генотип матери не оказывает заметного влияния на частоту передачи t -гаплотипов и эта величина может детерминироваться лишь генетической структурой самого t -гаплотипа. До недавнего времени указанное положение Данна оставалось непроверенным и лишь в 1978 г. результаты работы Ю.С. Дёмина и сотр. (Дёмин и др., 1978) по модифицирующему влиянию генотипа самок различных линий на частоту передачи t^6 -гаплотипа от гетерозиготных самцов привели авторов к выводу, что генотип самки может оказывать заметное влияние на степень нарушения менделевского наследования t -гаплотипов. Это предположение проверено нами при использовании t^{wM} -гаплотипов, выделенных из генофондов диких популяций и принадлежащих к другой (t^{w73}) группе комплементации. Полученный нами фактический материал подтверждает выводы Ю.С. Дёмина и сотрудников.

Одним из первых обнаруженных факторов, влияющих на частоту передачи t -гаплотипов, были, так называемые, задержанные скрещивания (Braden, 1958; Yanagisawa e.a., 1961). Наблюдается интересная связь между результатами, полученными по влиянию задержанных скрещиваний на не-менделевское наследование t -гаплотипов и модифицирующему влиянию генотипа самок на частоту передачи t -гаплотипов (Дёмин и др., 1978; наши данные) и результа-

тами другой работы Брэйдена (Braden, 1960), в которой показано, что слияние сперматозоидов с яйцеклеткой у самок В6 происходит раньше, чем у самок линии СВА. Так как время овуляции самок СВА и В6 одинаково, то интервал времени, в течение которого сперма находится в организме самок короче у самок линии В6 и длиннее у самок линии СВА. Таким образом, в свете работ Брэйдена и Янагисавы с сотрудниками, результаты нашей работы можно объяснить тем, что эякулят T/t^{wM} самцов подвержен более длительному влиянию физиологических условий полового тракта самок СВА и СЗН, чем самок В6 и В10 за счёт более длительного интервала времени между осеменением и слиянием гамет.

Получены данные о том, что t -несущие спермии, вероятно, имеют большую подвижность по сравнению с подвижностью (+)-несущими спермиев (Bryson, 1944; Olde-Clarke, Carey, 1978; Katz e.a., 1979; Tessler, Olde-Clarke, 1981). Однако преимущественное оплодотворение t -несущими спермиями нельзя объяснить только большей подвижностью t -сперматозоидов, т.к. есть основания предполагать, что эти гаметы имеют определённые генетические преимущества (Gluecksohn-Waelech, Erickson, 1970, 1971; Yanagisawa e.a., 1974; Hammerberg, Klein, 1975). Авторы этих работ предполагали существование двух функционально неоднозначных классов гамет. Проверки гипотезы функциональной неоднородности гамет, несущих t -гаплотипы и не имеющих их, дали положительные результаты (Ginsberg, Hillman, 1974; Shorr, Bennett, 1979; Cheng, Bennett, 1980; Nadijcka, Hillman, 1980).

Кроме фактов повышенной метаболической активности t -спермиев получены доказательства того, что гены T -локуса детерминируют антигены клеточной поверхности и экспрессия этих генов происходит во время сперматогенеза, оплодотворения и эмбриогенеза. Предполагают, что T -локус является онтогенетическим аналогом основного комплекса тканевой совместимости ($H-2$ локуса) и его эволюционным предшественником (Bennett e.a., 1972; Yanagisawa e.a., 1974; Artzt, Bennett, 1975; Silver e. a., 1979).

Гены, модифицирующие экспрессивность и пенетрантность мутаций T -локуса. В ходе генетического анализа диких самцов, гомозиготных по нормальному гомологу T -локуса, при сохранении t -гаплотипов в балансированных по леталем линиях, а также при определении s , t^{wM} -гаплотипов гетерозиготными самцами нами были обнаружены факты модифицирования экспрессивности гена T , которое имело разнонаправленный характер.

Помимо модификации экспрессивности гена T было обнаружено влияние генов-модификаторов на его пенетрантность (табл. 7) (Дёмин, Крюков, Орлов, 1980).

Степень модифицирования пенетрантности гена T в потомстве $+/+$ самцов из различных точек ареала вида различна. Кроме того, степень модифицирования пенетрантности варьирует по годам в выборках из одной и той же популяции. При скрещивании $+/+$ самцов выборки 1978 г. из «Тигровой балки» с самками T/t соотношение фенотипов $T/+ : +/t$ в потомстве статистически до-

стоверно отличается от теоретически ожидаемого, а это же соотношение в потомстве самцов выборки 1979 года достоверных отличий от теоретически ожидаемого не имеет.

Таблица 7 –Результаты скрещиваний самцов генотипа $+/+$ из природных популяций с самками T/t^6 , T/t^{12} , T/t^{w5} из лабораторных колоний

Выборка из природной популяции	Испытано диких $+/+$ самцов	Соотношение фенотипов $T/+ : +/t$ в потомстве	Достоверность различий эмпирического и ожидаемого соотношений фенотипов $T/+ : +/t$ в потомстве		
			критерий χ^2	критерий Стьюдента	P
«Каратау», 1978 г.	3	30:64	6,35	2,52	<0,01
Тигровая балка, 1978 г.	20	141:198	4,83	2,09	<0,05
Тигровая балка, 1979 г.	21	192:226	1,39	1,16	$>0,05$
Монголия, 1981 г.	6	31:45	1,30	1,25	$>0,05$
Украина, 1981 г.	8	131:179	3,80	2,0	<0,05
Суммарно по всем выборкам	58	524:712	14,38	3,80	<0,001

Таблица 8 –Соотношение $T/t : t/t^{wM}$ животных в комплементационных скрещиваниях

t-гаплотип T/t^{wM} самцов	t-гаплотип T/t самок					
	t^6	t^{12}	t^{w5}	t^{w18}	t^{w12}	t^{w73}
t^{wM07}	43 : 31	36 : 11	38 : 19	34 : 26	58 : 24	86 : 0
t^{wM08}	56 : 33	70 : 41	46 : 42	35 : 35	37 : 30	69 : 0
t^{wM10}	27 : 13	37 : 17	48 : 15	52 : 25	48 : 20	89 : 0
t^{wM17}	47 : 12	54 : 16	38 : 15	34 : 21	71 : 33	106 : 0
t^{wM18}	29 : 16	59 : 15	39 : 11	40 : 40	32 : 20	55 : 0
t^{wM24}	44 : 26	51 : 12	30 : 13	51 : 34	37 : 19	53 : 0
t^{wM16}	21 : 10	94 : 10	50 : 20	11 : 10	19 : 8	63 : 0
t^{wM17-6}	30 : 20	37 : 11	62 : 9	30 : 20	31 : 9	40 : 0
t^{wM28}	36 : 22	37 : 11	39 : 14	33 : 29	38 : 18	108 : 0
t^{wM41}	28 : 6	24 : 12	35 : 17	35 : 28	29 : 12	57 : 0
t^{wM45}	54 : 24	36 : 13	27 : 15	31 : 27	36 : 17	99 : 0
В сумме	415 : 213	535 : 170	452 : 190	386 : 295	636 : 210	825 : 0

Определение группы комплементации t^{wM} -гаплотипов. Результаты исследования комплементации между t^{wM} -гаплотипами и гаплотипами 6 комплементационных групп приведены в таблице 8. В ней показаны количества T/t гетерозигот и t^1/t^{wM} компаундов, полученные в каждом комплементационном скрещивании. Комплементация была обнаружена между t^{wM} -гаплотипами и гаплотипами t^6 , t^{12} , t^{w5} , t^{w18} , t^{w12} . В то же время комплементации между t^{wM} - и t^{73} -гаплотипами не обнаружено.

Всего к настоящему времени в природных популяциях обнаружены гаплотипы 5 комплементационных групп: t^{w1} , t^{w5} , t^0 , t^{w73} и t^{wPa-1} . Интересно отметить тот факт, что в популяциях мышей Северной Америки встречаются гаплотипы 2 комплементационных групп t^{w1} и t^{w5} (обнаружение гаплотипа t^0 группы комплементации единично и, видимо, случайно). В то же время в популяциях мышей Западной Европы помимо гаплотипов указанных 2 групп комплементации найдены гаплотипы ещё двух комплементационных групп – t^{w73} и t^{wPa-1} . Это свидетельствует о большем уровне полиморфизма европейских популяций и соответствует историческим путям расселения домашней мыши. Следует, однако, подчеркнуть, что t^{w5} -группа комплементации в европейских популяциях представлена "перекрывающимися" гаплотипами t^{w74} и t^{w75} (Dunn e.a., 1973; Artzt e.a., 1979), которые некомплементарны кроме гаплотипов t^{w5} группы, также гаплотипам t^{w73} - и t^{w1} -групп комплементации соответственно. Эти данные, в совокупности с полученными нами результатами комплементационного анализа t^{wM} -гаплотипов из популяций Таджикистана, а также результатами исследования t-гаплотипов, возникших в лабораторных линиях мышей благодаря кроссинговеру, позволяют по-новому взглянуть на филогению локуса T. Согласно гипотезе Бениетт и сотрудников (Bennett e.a., 1976) гаплотипы t^{w5} -группы комплементации имеют самый длинный абберантный район в локусе T, и поэтому именно на их основе в результате рекомбинации могут возникать гаплотипы других комплементационных групп, а также жизнеспособные гаплотипы. По мнению этих исследователей, гаплотип t^{w5} имеет наибольшую дистальную протяжённость; гаплотипы t^{w1} и t^{12} длиннее гаплотипа t^9 . Сведений об относительной протяжённости гаплотипов t^{w73} -, t^{wPa-1} - и t^0 -групп комплементации не имеется. Эффекты "перекрывающихся" гаплотипов t^{w74} (некомплементарного t^{w5} и t^{w73}) и t^{w75} (некомплементарного t^{w5} и t^{w1}) показывают, что на карте комплементации локуса T гаплотипы t^{w73} и t^{w1} лежат по обе стороны гаплотипа t^{w5} . Экстраполяция этих данных на цитологическую карту 17 хромосомы позволила нам (Крюков, Дёмин, 1983) предположить, что t^{wM} -гаплотип имеет большую протяжённость, а t^{w1} – меньшую, чем t^{w5} . Тогда, согласно схеме (Bennett e.a., 1976) 5 из 7 известных групп комплементации по длине мутантного района можно расположить в последовательность $t^{w73} > t^{w5} > t^{w1} > t^{12} > t^9$. Такое соотношение означает, что в процессе эволюции гаплотипы группы комплементации t^{w73} явились основой для формирования, по меньшей мере, 4 других комплементационных групп: t^{w5} , t^{w1} , t^{12} , t^9 . При условии истинности этого заключения, мы предполагаем,

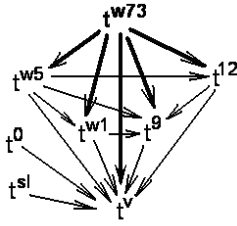


Рис.6. Предполагаемые пути эволюционных преобразований t-гаплотипов.

что t^{w73} -гаплотип в приведённой Беннетт и сотрудниками (Bennett e.a., 1976) схеме должен быть расположен следующим образом (рис. 6).

Если t^{wM} -гаплотип действительно окажется наиболее протяжённым и, следовательно, эволюционно более древним, то факт его обнаружения в Средней Азии можно рассматривать как дополнительное доказательство расселения вида *Mus musculus L.* из этого региона (Schwarz, Schwarz, 1943; Fertig, Edmonds, 1969; Marshall, Sage, 1981; Thaller e.a., 1981).

Достоверность различий средних коэффициентов комплементации между t^{wM} -гаплотипами и гаплотипами других комплементационных групп. Суммирование данных по всем комплементационным тестам между t^{wM} -гаплотипами и гаплотипами t^6 , t^{12} , t^{w5} , t^{w18} и t^{w12} (табл. 8) позволило вычислить 5 средних коэффициентов комплементации (k_{cp} , табл. 9).

Таблица 9 – Коэффициенты комплементации (k) между t^{wM} -гаплотипами и гаплотипами t^6 , t^{12} , t^{w5} , t^{w18} , t^{w12} .

t-гаплотип T/t ^{wM} самцов	t-гаплотип T/t самок				
	t ⁶	t ¹²	t ^{w5}	t ^{w18}	t ^{w12}
t ^{wM07}	0,79	0,34	0,55	0,79	0,45
t ^{wM08}	0,65	0,65	1,01	1,11	0,90
t ^{wM10}	0,55	0,53	0,36	0,55	0,48
t ^{wM17}	0,31	0,36	0,48	0,74	0,56
t ^{wM18}	0,62	0,29	0,32	1,12	0,70
t ^{wM24}	0,63	0,25	0,49	0,71	0,55
t ^{wM16}	0,36	0,12	0,39	0,94	0,43
t ^{wM17-6}	0,69	0,31	0,15	0,69	0,30
t ^{wM28}	0,64	0,31	0,38	0,93	0,50
t ^{wM41}	0,23	0,53	0,52	0,85	0,44
t ^{wM45}	0,46	0,38	0,58	0,91	0,49
C_v величин k , %	11,75	20,38	31,86	11,94	15,20
k_{cp}	0,56	0,35	0,46	0,83	0,52

Оценка доверительной вероятности различий этих коэффициентов показала (табл. 10), что в 8 случаях из 10 различия между ними статистически достоверны при $P_{0,001}$. В одном случае (при сравнении k_{cp} между t^{w12} и t^{wM} гаплотипами и k_{cp} между t^{w5} - и t^{wM} -гаплотипами) различие средних коэффициентов комплементации статистически достоверно при $P_{0,001}$ и лишь в одном случае (при сравнении k_{cp} между t^{w12} и t^{wM} и k_{cp} между t^6 и t^{wM}) различие статистически недостоверно.

Таблица 10. – Достоверность различий средних коэффициентов комплементации (k_{cp}) t-гаплотипов в компаундах различных генотипов

k_{cp} t-гаплотипов в компаундах	k_{cp} t-гаплотипов в компаундах			
	t^{wM}/t^{w6} 0,56	t^{wM}/t^{w12} 0,35	t^{wM}/t^{w5} 0,46	t^{wM}/t^{w18} 0,83
t^{wM}/t^{w12} 0,52	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001
t^{wM}/t^{w18} 0,83	<0,001	<0,001	<0,001	
t^{wM}/t^{w5} 0,46	<0,001	<0,001		
t^{wM}/t^{w12} 0,35	<0,001			

Насколько нам известно, в литературе нет данных о статистической достоверности различий межгрупповых коэффициентов комплементации. В связи с этим результаты, полученные нами, представляют особый интерес. Мы полагаем, что обнаруженные статистически достоверные различия в величинах коэффициентов комплементации между t^{wM} -гаплотипами (t^{w73} -группа комплементации) и t-гаплотипами пяти других комплементационных групп могут отражать различную степень восстановления у компаундов метаболических процессов, нарушаемых t-гаплотипами в гомозиготном состоянии.

Различие коэффициентов комплементации в реципрокных скрещиваниях. Анализы, результаты которых представлены в таблицах 8 и 9, получены в скрещиваниях одного направления ($\text{♀}T/t^1 \times \text{♂}T/t^{wM}$). Однако для случая комплементации между t^{w12} -гаплотипом и пятью t^{wM} -гаплотипами получены данные в реципрокных скрещиваниях (таблицы 11, 12).

Таблица 11.– Соотношение $T/t : t^{w12}/t^{wM}$ животных в комплементационных реципрокных скрещиваниях

t^{wM} -гаплотипы	Направление скрещиваний	
	$\text{♀}T/t^{w12} \times \text{♂}T/t^{wM}$	$\text{♀}T/t^{wM} \times \text{♂}T/t^{w12}$
t^{wM07}	58 : 24	–
t^{wM08}	37 : 30	–
t^{wM10}	48 : 20	–
t^{wM17}	71 : 30	–
t^{wM18}	32 : 20	–
t^{wM24}	37 : 19	–
t^{wM16}	19 : 8	39 : 10
t^{wM17-6}	31 : 9	31 : 15
t^{wM28}	38 : 18	57 : 32
t^{wM41}	29 : 12	99 : 31
t^{wM45}	36 : 17	70 : 41
Всего	436 : 210	296 : 129

Таблица 12 – Коэффициенты комплементации между t^{w12} - и t^{wM} -гаплотипами в реципрокных скрещиваниях

t^{wM} - гаплотипы	Коэффициенты комплементации в направлениях скрещиваний		Достоверность различий, Р
	$\text{♀ } T/t^{w12} \times \text{♂ } T/t^{wM}$	$\text{♀ } T/t^{wM} \times \text{♂ } T/t^{w12}$	
t^{wM07}	0,45	–	–
t^{wM08}	0,90	–	–
t^{wM10}	0,48	–	–
t^{wM17}	0,56	–	–
t^{wM18}	0,70	–	–
t^{wM24}	0,55	–	–
t^{wM16}	0,43	0,26	>0,05
t^{wM17-6}	0,30	0,49	>0,05
t^{wM28}	0,50	0,57	>0,05
t^{wM41}	0,44	0,32	>0,05
t^{wM45}	0,49	0,59	>0,05
k_{cp}	0,52	0,43	<0,01

Установлено отсутствие статистически достоверных различий при сравнении коэффициентов комплементации в отдельных парах реципрокных скрещиваний. Однако, при сравнении среднего коэффициента комплементации между t^{w12} - и t^{wM} -гаплотипами, полученного в скрещиваниях типа $\text{♀ } T/t^{w12} \times \text{♂ } T/t^{wM}$ ($k_{cp}=0,52$) со средним коэффициентом комплементации в реципрокных скрещиваниях ($k_{cp}=0,43$) обнаружено статистически достоверное различие. Таким образом, различие коэффициентов комплементации двух t -гаплотипов в реципрокных скрещиваниях показывает, что генетическая структура T -локуса самки может оказывать влияние на жизнеспособность компаундных t^{w12}/t^{wM} -компаундов. Возможно, что различная интенсивность комплементации t -гаплотипов в реципрокных скрещиваниях является результатом различий во взаимоотношениях "мать-плод", которые детерминируются их генотипами.

Популяционные частоты t -гаплотипов и факторы их сохранения в популяциях. Результаты расчётов частот генов и численностей генотипов (эмпирических и ожидаемых) приведены в таблице 13. Из неё видно, что частоты t -гаплотипов в выборках из популяции заповедника «Тигровая балка» в 1978 г. и 1979 г. равны 0,10 и 0,16, соответственно. Между этими величинами нет статистически достоверных различий, поэтому мы сочли возможным их объединить и рассматривать как одну выборку из единой популяции.

Частота t -гаплотипов в выборке из популяции заказника «Каратау» несколько выше (0,355), однако сравнение этой величины с частотой t -гаплотипов в объединённой выборке из «Тигровой балки» (0,12) показало отсутствие статистически достоверных различий между ними. Сравнение теоре-

тически ожидаемых численностей генотипов +/+, +/t и t/t с эмпирическими численностями, определёнными во всех выборках, показало, что это различие статистически незначимо. Отсутствие статистически достоверных различий между эмпирическими и ожидаемыми численностями исследуемых генотипов в выборках позволяет сделать вывод о панмиксности изученных популяций.

Таблица 13 – Частоты t-гаплотипов и численности генотипов в исследованных выборках мышей

Выборка из природных популяций	Исследовано животных	Число гетерозигот	Частоты генов		Численности генотипов*			χ^2
			(+) p	(t) q	+/+	+/t	t/t	
Тигровая балка, 1978 г.	37	5	0,90	0,10	32 (30,2)	5 (6,5)	0 (0,3)	0,7
Тигровая балка, 1979 г.	32	7	0,84	0,16	25 (22,8)	7 (8,5)	0 (0,7)	1,2
Тигровая балка 1978+1979 г.г.	69	12	0,88	0,12	57 (53,0)	12 (15,0)	0 (1,0)	1,9
«Каратау» 1978	8	4	0,645	0,355	4 (3,2)	4 (3,9)	0 (0,9)	1,1

* В скобках указаны теоретически ожидаемые частоты.

Летальные t-гаплотипы должны элиминироваться из природных популяций. Однако, как показывают исследования, они встречаются в популяциях с относительно стабильными частотами, равными в среднем 0,15-0,17. Главным фактором, предотвращающим элиминацию t-леталей из популяций является их гаметический отбор (Дёмин, 1980). Но популяционные частоты этих мутаций, определённые эмпирически, существенно ниже тех частот, которые были предсказаны детерминистическими моделями (Prout, 1953; Bruck, 1957). Для объяснения низких эмпирических частот t-гаплотипов были привлечены данные по этологической структуре экспериментальных группировок мышей (Southwick, 1955; Petruszewicz, 1960; Crowcroft, Rowe, 1963; Anderson, 1964, 1965; Reimer, Petras, 1967 и др.). Согласно этим исследованиям единая популяция мышей разделена на отдельные группировки – демы. Изоляция между демами поддерживается этологическими механизмами, из-за которых снижается аффективный размер демов. Такая структура популяций домово́й мыши была положена в основу стохастических моделей динамики популяционных частот t-гаплотипов (Lewontin, Dunn, 1960; Lewontin, 1962). Эти работы показали, что усиление инбридинга из-за уменьшения эффективного размера субпопуляционных единиц (демов) должно вести к понижению теоретических значений частот t-гаплотипов в популяции в целом и приближению их к частотам, определённым эмпирически. Приблизительное соответствие частот, определённых согласно стохастическим моделям, частотам t-гаплотипов в природных популяциях привело к некорректным, по нашему мнению, выводам о влиянии этологической структуры демов домово́й мыши на

динамику частот t-гаплотипов и значению t-гаплотипов для приспособленности вида (Anderson, 1964, 1965, 1970; Lacy, 1978). Анализ результатов работ по популяционной экологии и генетике домового мыши, опубликованных за последние годы (Myers, 1974; Baker, 1981a, 1981b и др.) и данные нашей работы привели нас к выводу о том, что в диких популяциях домового мыши интенсивный инбридинг маловероятен и, следовательно, более низкие эмпирические частоты t-гаплотипов не могут быть объяснены их дрейфом. По тем же причинам кажется маловероятной гипотеза, согласно которой основная функция t-гаплотипов заключается в предотвращении инбридинга в демах и популяциях домового мыши (Lacy, 1978).

Причины более низких частот t-гаплотипов в природных популяциях скрыты, вероятно, в функционировании тех генетических систем, которые локализованы в T-локусе (Shurr, Bennett, 1979; Alton e.a., 1980; Silver e.a., 1980; Rudolph, VandeBerg, 1960; Bennett e.a., 1981) и систем, которые тесно с ним связаны – прежде всего H-2 локуса (Snell, 1968; Bodmer, 1973; Hammerberg, Klein, 1975; Magnuson, Epstein, 1981). В исследовании функций этих систем кроется и решение вопроса об адаптивном значении t-гаплотипов для вида.

Полиморфный H-2 локус (главный локус тканевой совместимости) находится в 14 единицах кроссинговера от T-мутации, но попадает в зону супрессии кроссинговера t-гаплотипами. Тесная связь и сходство функций, а также сходство молекулярных весов и структур субъединиц генпродуктов T и H-2 систем (Vittetta e.a., 1975; Artzt, Bennett, 1975) привели к предположению, что эти две генетические системы взаимосвязаны и представляют собой суперген (Snell, 1968; Gluecksohn-Waelech, Erickson, 1971; Hammerberg, Klein, 1975) или коадаптированный генный комплекс (Дёмин, 1960, 1982). Показано, что существует определённая взаимосвязь между комплементационной принадлежностью t-гаплотипов и гаплотипов H-2 системы (Hamerberg, Klein, 1975; Hamerberg e.a., 1976). Предполагают, что t-гаплотипы, подавляя кроссинговер в H-2 локусе, способствуют сохранению в популяциях наиболее адаптивных вариантов комбинаций H-2 гаплотипов и, тем самым, детерминируют устойчивость популяции к внешним антигенам, в том числе и к возбудителям инфекционных заболеваний, способных приводить к эпизоотиям (Klein, 1979; Klein e.a., 1981). Если это явление действительно происходит в природе, то следует полагать, что широкий полиморфизм природных популяций по гаплотипам локусов T и H-2 является отражением дифференцированной адаптивности тех или иных конкретных комбинаций гаплотипов этих систем в определённых экологических условиях.

Благоприятная в данный момент комбинация гаплотипов H-2 системы могла бы быстро распространиться в популяции и, вытеснив все другие, менее адаптивные комбинации гаплотипов, привести к мономорфизму. Однако этому препятствует постоянная элиминация гомозигот из-за летального эффекта t-гаплотипов. Другим фактором, препятствующим интенсивному распространению таких комбинаций, может быть, связанный с локусами T и H-

2, locus P_{gk}-2^c, лежащий дистальнее H-2 системы и кодирующий важный спермспецифический фермент фосфоглицераткиназу (Rudolph, VandeBerg, 1981). Один из аллелей этого локуса (P_{gk}-2^c) кодирует фермент с очень низкой активностью. Так как этот гликолитический фермент оказывает сильное влияние на фертильность спермы, самцы, несущие P_{gk}-2^c-аллель, могут иметь пониженную фертильность. Исследование связи t-гаплотипов, принадлежащих к t^{w5}-группе комплементации показало, что эти t-гаплотипы всегда сопровождаются P_{gk}-2^c-аллелем. Отсюда следует, что пониженная активность фосфоглицераткиназы, кодируемой аллелем P_{gk}-2^c, приводящая к пониженной фертильности t-гамет, может сдерживать распространение t-гаплотипов в популяциях и, возможно, снижать их частоту.

ВЫВОДЫ

1. Изучен полиморфизм локуса T в 6 выборках из 5 естественных популяций домового мыши (*Mus musculus L.*). В двух популяциях Таджикистана выявлены и изучены мутации в локусе T (t-гаплотипы). Обнаруженные в Таджикистане t-гаплотипы относятся к рецессивным леталем и входят в группу комплементации t^{w73}. Частоты t-гаплотипов в исследованных природных популяциях варьируют от 0,10 до 0,355.

2. Одним из эволюционных факторов, поддерживающих полиморфизм T-локуса в естественных популяциях домового мыши является гаметический отбор: средняя частота передачи потомству мутантной хромосомы (t-гаплотипа) от гетерозиготных самцов составляет 0,92, что статистически достоверно отличается от менделевской частоты наследования (0,50).

3. Установлено, что частота передачи потомству t-гаплотипов от гетерозиготных самцов модифицируется генотипом матери. Это показывает, что генотип популяции может влиять на популяционную динамику частот рецессивных летальных мутаций локуса T.

4. В реципрокных скрещиваниях с использованием линий, балансированных по двум леталем (T/t), обнаружено материнское влияние на выживаемость компаундов, несущих t-гаплотипы из разных групп комплементации.

5. Обнаружено статистически достоверное различие коэффициентов комплементации между t^{wM}-гаплотипами (t^{w73}-группа комплементации) и гаплотипами 5 других комплементационных групп (t⁶, t¹², t^{w18}, t^{w5}, t^{w12}) у компаундных гетерозигот t^{wM}/t⁶, t^{wM}/t¹², t^{wM}/t^{w18}, t^{wM}/t^{w5}, t^{wM}/t^{w12}.

6. Показано, что в природных популяциях домового мыши представлены гены, модифицирующие пенетрантность доминантного гена T.

7. Предложена гипотеза, согласно которой группа комплементации t^{w73} – эволюционно более древняя, чем другие известные в настоящее время группы комплементации и в филогенезе послужила основой для формирования гаплотипов групп комплементации t^{w5}, t^{w1}, t¹², и t⁹. В связи с этим предположением тот факт, что гаплотипы наиболее древней комплементационной группы

найденны вблизи предполагаемого центра расселения *Mus musculus L.* (территория современного Ирана и Туркмении) можно рассматривать как указание на формирование вида в этом регионе.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дёмин Ю.С., Крюков В.И., Орлов В.Н. Выявление t-гаплотипов в естественных популяциях домашней мыши (*Mus musculus L.*) Таджикистана. // Доклады Академии наук СССР, 1979, т. 248, № 3, -С.749-752.

2. Крюков В.И. Исследование наследственного полиморфизма в естественных популяциях домашней мыши в Таджикистане. // В кн.: Грызуны: Материалы 5-го Всесоюзного совещания, Саратов, 3-5 декабря 1980 г. -М.: Наука, 1980, -С.77.

3. Дёмин Ю.С., Крюков В.И., Орлов В.Н. Исследование t-гаплотипов природных популяций домашней мыши. Сообщение I. Выявление t-гаплотипов в природных популяциях *Mus musculus L.* Таджикистана. // Генетика, 1980, т. 16, № 7, -С. 1271-1276.

4. Дёмин В.С. Крюков В.И., Орлов В.Н. Полиморфизм по локусу T в природных популяциях домашней мыши *Mus musculus L.* на территории Таджикистана. // Тез. докл. 4-го съезда ВОГиС им. Н.И. Вавилова. Кишинёв 1-5 февраля 1982г. - Кишинёв.: 1981. -С.73-74.

5. Дёмин В.С., Крюков В.И., Орлов В.Н. Полиморфизм по локусу T в естественных популяциях домашней мыши (*Mus musculus L.*) // Цитология и генетика, 1982, т. 16, 14. -С. 52-56.

6. Дёмин В.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. 58-63.

**Список работ,
опубликованных по теме диссертации после её защиты**

7. Крюков В.И., Дёмин Ю.С. Исследование t-гаплотипов природных популяций домашней мыши. Сообщение 3. Локализация t^{WM} –гаплотипов из естественных популяций *Mus musculus* L. Таджикистана в группе комплементации t^{w73} . //Генетика, 1983, Т. 19, № 11. –С. 1840-1844.

8. Крюков В.И. Комплементационный анализ рецессивных летальных мутаций T-локуса домашних мышей из природных популяций Таджикистана. – //Рукопись Депонирована в ВИНТИ 29.05.84. № 3509-84. –24 с.

9. Крюков В.И. Менделеевское наследование t^{WM} -гаплотипов у домашних мышей из природных популяций Таджикистана //Известия АН ТаджССР. Сер. «Биологические науки». 1984. № 1. –С. 70-74.

10. Крюков В.И. Комплементационный анализ рецессивных летальных мутаций у домашних мышей из природных популяций Таджикистана. //Известия АН ТаджССР. Сер. «Биологические науки». 1985. № 1. С. 29-33.

11. Крюков В.И., Каюмов Л.Ю. T-локус домашней мыши как модель некоторых форм патологии эмбриогенеза человека. //Сб. «1-й Съезд морфологов Таджикистана». Душанбе, 1985. -С. 123.

12. Крюков В.И. T-локус домашней мыши как модель в фенгеографических исследованиях. //Фенетика популяций. Материалы 3-го Всесоюзного совещания. М., 1985. -С. 224.

13. Крюков В.И. Влияние генотипа самок на частоту менделеевского наследования летальных t-гаплотипов у домашних мышей из природных популяций Таджикистана. //Цитология и генетика. 1986. Т. 20. № 3. С. 192-196.

14. Крюков В.И. Сравнительный анализ соотношения передачи t-гаплотипов из диких популяций домашней мыши Таджикистана //«Сборник работ молодых ученых и специалистов АН ТаджССР». Душанбе, 1987. –С. 47-54.