

УДК 575.11:599.323.4

## ИССЛЕДОВАНИЕ t-ГАПЛОТИПОВ ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ДОМОВОЙ МЫШИ

### СООБЩЕНИЕ II. АНАЛИЗ НА ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ К ГРУППАМ КОМПЛЕМЕНТАЦИИ

ДЕМИН Ю.С., КРЮКОВ В.И.

Изучали некоторые фенотипические характеристики рецессивных мутаций локуса T (t-гаплотипов), выделенных из природных популяции *Mus musculus* L. Таджикистана. Показано, что эти мутации являются рецессивными летальными, которые передаются потомству от гетерозиготных самцов с частотами >50%. Установлено, что t-гаплотипы из среднеазиатских популяций *M. musculus* не входят в четыре группы комплементации ( $t^0$ ,  $t^9$ ,  $t^{12}$  и  $t^{w5}$ ), которые характерны для североамериканских популяций домашней мыши. Предполагается, что t-гаплотипы внутри одной и той же популяции могут быть представлены разными аллельными формами.

Рецессивные мутации в локусе T – t-аллели или t-гаплотипы – на основе эффектов в гомозиготном состоянии подразделяют на три группы: жизнеспособные ( $t^v$  – viable), полуметальные (semilethal –  $t^{sl}$ ) и летальные (lethal –  $t^l$ ) [1, 2]. Гаплотипы  $t^v$  выделены главным образом как результат мутационных событий при поддержании  $t^l$ -мутаций в лабораторных линиях. В гомозиготном состоянии они могут снижать мужскую плодовитость; недавно описаны  $t^v$ -гаплотипы, дающие полную мужскую стерильность [3, 4].

Мутации  $t^{sl}$  в зависимости от гаплотипа дают в потомстве от 2 до 51% выживаемости, самцы-гомозиготы всегда стерильны, самки нормально плодовиты. В некоторых случаях трудно провести четкую границу между  $t^v$ - и  $t^{sl}$ -гаплотипами: известны гаплотипы ( $t^{wPa-2}$  и  $t^{wPa-3}$ ), дающие полную мужскую стерильность, без нарушения жизнеспособности, которые относят в группу  $t^v$ - [4], и  $t^{sl}$ -гаплотипы ( $t^{w2}$ ) с 51%-ной выживаемостью [5]. Левонтин [6] рассмотрел эволюционную значимость мужской стерильности и неполной выживаемости в случае  $t^{sl}$ -мутаций с позиций междемоного отбора и поддержания в популяциях полиморфизма по локусу T. Он называет  $t^{sl}$ -гаплотипы «стерильными t-аллелями» и приходит к выводу о важной роли подобного рода мутаций в формировании генетической структуры вида. Анализ показал, кроме того, что популяционная динамика  $t^{sl}$ -гаплотипов с выживаемостью 10% и более соответствует таковой гаплотипов со 100%-ной выживаемостью. Быть может, целесообразно пересмотреть понятие «полуметальные гаплотипы», учитывая факт выделения из природных популяций  $t^v$ -мутаций с полной выживаемостью и полной мужской стерильностью у гомозигот (упомянутые выше гаплотипы  $t^{wPa-2}$  и  $t^{wPa-3}$ ), а также данные Левонтина о равнозначности для популяционной динамики  $t^{sl}$ -аллелей выживаемостей в диапазоне 10-100%. Вероятно, в группу  $t^{sl}$  следует относить, независимо от выживаемости, те гаплотипы, которые в гомозиготном состоянии вызывают полную мужскую стерильность.

Последняя группа рецессивных мутаций –  $t^l$ -мутации. Они представляют собой эмбриональные летали, начало проявления которых ограничено, как правило, первой половиной беременности. Известные в настоящее время  $t^l$ -мутации входят в семь групп комплементации [2, 4, 7, 8]. Гаплотипы, входящие в одну и ту же группу комплементации, дают сходные, но не одинаковые дефекты эмбриогенеза и в компаунде с другими аллелями этой группы летальны. Гаплотипы  $t^l$  из разных групп комплементации в компаунде в зависимости от сочетания генов дают с определенной частотой

жизнеспособных фенотипически нормальных животных. Самцы – компаунды  $t^1/t^2$  полностью стерильны, самки нормально плодовиты [9, 10]. Гаплотипы  $t^1$  поддерживаются гаметическим отбором и широко распространены в природных и лабораторных популяциях *M. musculus*. По-видимому, они играют существенную, хотя и не установленную роль в эколого-генетических процессах, в частности в динамике и, возможно, геногеографии гаплотипов главного локуса тканевой совместимости H-2 [11, 12]. Многие t-гаплотипы передаются гетерозиготными самцами потомству с частотой, отклоняющейся от ожидаемой при менделевском расщеплении (0,5); частота передачи t-гаплотипов из природных популяций обычно  $>0,5$ .

В связи с возможностью достаточно простого тестирования t-гаплотипов они представляют собой удобную модель для изучения популяционных и эколого-генетических процессов не только у вида *M. musculus*, но и вообще у млекопитающих [8]. В предыдущих наших сообщениях речь шла о выявлении t-гаплотипов и определении их частот в природных популяциях домашних мышей из двух районов Таджикистана: заповедника «Тигровая балка» и заказника «Каратау» [13, 14]. В настоящей работе даётся характеристика 11 природных t-гаплотипов. Показано, во-первых, что все они являются  $t^1$ -гаплотипами и, во-вторых, комплементарны мутациям, входящим в четыре из семи известных групп комплементации ( $t^0$ ,  $t^9$ ,  $t^{12}$  и  $t^{w5}$ ).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Система тест-скрещиваний, с помощью которой выявляются гетерозиготные  $+/t^w$ -носители рецессивных леталей из природных популяций, описана ранее [13] (здесь  $t^w$  – условное обозначение мутации, выделенной из природной популяции; от англ. wild [2]). Напомним, что доминантная мутация T имеет рецессивный летальный эффект и гомозиготы T/T погибают в первой половине эмбриогенеза, а сочетание в компаунде рецессивной и доминантной мутаций (T/t) ведёт к появлению бесхвостых мышат. В результате тестирования животных из природных сообществ получают бесхвостых компаундов T/ $t^w$ . Затем T/ $t^w$ -потомков данного  $+/t^w$ -рецессивного носителя скрещивали между собой. Скрещивание по схеме (T/ $t^w$  × T/ $t^w$ ) было основным для создания и поддержания колонии животных – носителей  $t^w$ -гаплотипов. В дальнейшем проводили оценку этих  $t^w$ -гаплотипов на принадлежность их к  $t^v$ ,  $t^{sl}$ - или  $t^1$ -мутациям, определяли их коэффициент (частоту) передачи  $S_{tw}$ -потомству от самцов гетерозигот  $+/t^w$  или компаундов T/ $t^w$  ( $S_{tw}$  соответствует доле потомков, получивших  $t^w$ -гаплотип в скрещиваниях типа [ $\text{♀♀} +/+ \times \text{♂♂ T}/t^w$  или  $\text{♂♂ T}/t^w$ ]), а также их принадлежность к одной из четырех групп комплементации:  $t^0$ ,  $t^9$ ,  $t^{12}$  или  $t^{w5}$  [8]. В последнем случае бесхвостых  $\text{♂♂ T}/t^w$  скрещивали с бесхвостыми  $\text{♀♀ T}/t$  одной из этих групп комплементации. Если тестируемый  $t^w$ -гаплотип входит в данную группу комплементации, то гомозиготы t/t погибают в эмбриогенезе (так же, как и T/T) и потомство состоит только из бесхвостых компаундов T/ $t^w$ . Появление в потомстве мышат с нормальным хвостом указывает, что тестируемые гаплотипы комплементарны, т.е.  $t^w$ -гаплотип не относится к данной группе комплементации [2, 10].

При комплементационном анализе помимо качественной проводили количественную оценку эффекта, вычисляя коэффициент комплементации (K) как долю наблюдаемого в потомстве количества животных  $t^1/t^2$  ( $n'$ ) от их ожидаемого количества ( $n$ ) в процентах. Теоретически ожидаемое количество всех потомков (N) в скрещиваниях с участием летали T соответствует удвоенному числу зарегистрированных компаундов T/t, т.е.  $N=2T/t$ . Данное соотношение вытекает из выкладок, основанных на решётке Пеннета: так как частота передачи каждого аллеля (гаплотипа) от гетерозиготной самки составляет 0,5 (см. обзор [2]), получается следующее численное равенство классов потомков:  $T/T + t^1/t^2 = T/t^1 + T/t^2$ . Отсюда вытекает, что, зная общую численность жизнеспособных классов (T/ $t^1$ ), можно рассчитать теоретически ожидаемое количество потомков в данных скрещиваниях. А именно,  $N=2T/t$ . При полной выживаемости компаундов  $t^1/t^2$  их количество ( $n$ ) с учётом величины  $S_i$  самца составит:  $n=N:2 \times S_i$ . Тогда  $K=n': n \times 100\%$ .

Плодовитость в скрещиваниях ( $T/t^w \times T/t^w$ ) и коэффициент передачи потомству ( $w$ -гаметтипов от самцов-гетерозигот

Вид анализа	Гаметтипы $t^w$ *										
	«Каратлу»					«Тигровая балка»					
	$t^wM16$	$t^wM17-6$	$t^wM41$	$t^wM28$	$t^wM45$	$t^wM07$	$t^wM08$	$t^wM10$	$t^wM017$	$t^wM018$	$t^wM024$
Изучено ** потомков $T/t^w$	131	174	163	210	168	77	137	87	47	39	98
Плодовитость *** $S$	$2,9 \pm 0,2$ $1,00$	$3,3 \pm 0,2$ $0,81 \pm 0,06$	$3,7 \pm 0,2$ $0,82 \pm 0,06$	$2,8 \pm 0,2$ $0,87 \pm 0,03$	$3,4 \pm 0,2$ $0,93 \pm 0,03$	$3,7 \pm 0,3$ $0,91 \pm 0,03$	$3,8 \pm 0,3$ $0,79 \pm 0,05$	$2,9 \pm 0,2$ $0,82 \pm 0,03$	$3,4 \pm 0,7$ $0,92 \pm 0,05$	$2,6 \pm 0,4$ $0,87 \pm 0,03$	$3,4 \pm 0,3$ $0,95 \pm 0,03$

\* Условные обозначения: w — от дилл. wild; M — Москва.

\*\* Потомки с нормальным хвостом ( $t/t$ ) ни в одном скрещивании не наблюдались.

\*\*\* Средний численность одного помета.

Результаты комплексного анализа ( $w$ -гаметтипов с гаметтипами-гестерами

Гаметтин-тестер	Параметр	Гаметтипы $t^w$									
		$t^wM16$	$t^wM17-6$	$t^wM41$	$t^wM28$	$t^wM45$	$t^wM07$	$t^wM08$	$t^wM10$	$t^wM018$	$t^wM024$
$t^6$	Соотношение $T/t : t/t$ K	19 : 10 53,0	30 : 20 83,3	28 : 6 26,0	27 : 16 68,0	54 : 24 47,8	52 : 32 67,6	54 : 35 88,8	27 : 13 52,4	30 : 15 57,4	32 : 24 78,9
$t^{12}$	Соотношение $T/t : t/t$ K	80 : 6 7,5	37 : 11 36,6	17 : 11 72,0	36 : 12 38,4	10 : 4 43,0	36 : 11 33,5	66 : 40 82,9	37 : 17 50,0	59 : 15 29,2	50 : 12 23,2
$t^{w3}$	Соотношение $T/t : t/t$ K	51 : 19 27,0	63 : 8 15,6	35 : 17 58,6	18 : 8 50,9	20 : 17 91,3	38 : 19 54,9	46 : 42 100	46 : 13 30,7	39 : 11 32,4	21 : 8 40,2
$t^{w18}$	Соотношение $T/t : t/t$ K	11 : 10 91,7	30 : 20 83,3	31 : 25 98,4	33 : 29 100,0	15 : 23 400	34 : 26 84,1	35 : 35 100	50 : 27 58,6	40 : 40 100	2 : 2 —
$K_{cp}$		$44,8 \pm 3,5$	$54,7 \pm 3,3$	$63,8 \pm 3,4$	$64,3 \pm 3,5$	$70,5 \pm 3,5$	$60,0 \pm 3,1$	$92,9 \pm 1,3$	$47,9 \pm 3,3$	$54,7 \pm 2,1$	$48,1 \pm 4,1$



что полиморфизм локуса T в европейских и азиатских популяциях должен быть представлен шире, чем в американских сообществах. Это предположение подтверждается фактом обнаружения за последние несколько лет в Европе двух новых групп комплементации –  $t^{w73}$  и  $t^{wPa-1}$ , представители которых в Америке пока не найдены [4, 16]. Дальнейший анализ должен показать, являются ли найденные в Таджикистане  $t^w$ -гаплотипы самостоятельной группой мутаций или они входят в одну из остальных трёх групп комплементации:  $t^{w1}$  (впервые выделена в Северной Америке),  $t^{w73}$  или  $t^{wPa-1}$  (найденны в европейских сообществах *M. musculus*).

Результаты табл. 1 показывают, что тестированные  $t^w$ -гаплотипы представляют собой  $t^1$ -, а не  $t^{sl}$ -мутации. В последнем случае в потомстве с определённой частотой, зависящей от выживаемости  $t^{sl}$ -гаплотипа, появляются наряду с бесхвостыми T/ $t^{sl}$ -животными гомозиготы  $t^{sl}/t^{sl}$ , имеющие нормальный хвост и легко тестируемые фенотипически [5]. Однако формально отсутствие гомозигот  $t^{sl}/t^{sl}$  в нашем материале можно объяснить недостаточным количеством анализированных в скрещиваниях ( $T/t^w \times T/t^w$ ) потомков. Для подтверждения вывода о том, что  $t^w$ -гаплотипы действительно являются рецессивными леталелями, мы провели статистическую оценку результатов, основанную на предположении, что  $t^w$ -гаплотипы входят в группу  $t^{sl}$  и имеют 10%-ную или выше выживаемость гомозигот. Этот уровень выживаемости использован в расчётах как чаще всего регистрируемый для природных  $t^{sl}$ -гаплотипов [2]. Оценка результатов с использованием критерия  $\chi^2$  показала, что в случае гаплотипов  $t^{wM16}$ ,  $t^{wM17-6}$ ,  $t^{wM41}$ ,  $t^{wM28}$ ,  $t^{wM45}$ ,  $t^{wM08}$ ,  $t^{wM010}$  и  $t^{wM024}$  количество изученных потомков достаточно для того, чтобы отнести эти гаплотипы в группу  $t^1$ . Для гаплотипов  $t^{wM07}$ ,  $t^{wM017}$  и  $t^{wM018}$  количество анализированных потомков не позволяет сделать статистически обоснованный вывод в пользу того, что они являются  $t^1$ -, а не  $t^{sl}$ -мутациями. Однако на основании средней плодовитости, которая не выходит за верхний уровень колебаний для скрещиваний типа (T/t×T/t), и эти три гаплотипа могут быть отнесены с достаточным основанием в категорию  $t^1$ -, а не  $t^{sl}$ -мутаций.

Выделенные из популяций *M. musculus* Таджикистана  $t^w$ -гаплотипы имеют более высокую частоту передачи потомству мутантной ( $t^w$ ) хромосомы от самцов, чем ожидается при расщеплении (1:1). Это показывает, что поддержание рецессивных леталелей в среднеазиатских популяциях домашней мыши, так же как и в европейских и североамериканских сообществах, определяется гаметическим отбором [6, 15].

В заключение мы хотим остановиться на неоднородности  $t^w$ -мутаций, на которую указывают статистически значимые различия между  $K_{cp}$  для разных  $t^w$ -гаплотипов (см. табл. 3). Эти различия, во-первых, могут быть вызваны тем, что  $t^w$ -гаплотипы принадлежат к двум или более группам комплементации, которые с различным успехом комплементируют с гаплотипами-тестерами. Во-вторых, они могут входить в одну и ту же группу комплементации, но представлять собой разные аллельные формы. Выбор между этими альтернативами требует самостоятельного анализа, но следует обратить внимание на то, что статистически значимые различия по  $K_{cp}$  наблюдаются не только между  $t^w$ -гаплотипами из разных локальностей, но и между гаплотипами из одной и той же локальности (см. табл. 3). Мы полагаем, что различия по  $K_{cp}$  гаплотипов из данной локальности есть отражение аллельных различий внутри той же самой группы комплементации. Различия  $K_{cp}$  между гаплотипами из «Тигровой балки» и «Каратау» могут быть вызваны тем, что в этих локальностях представлены  $t^1$ -гаплотипы разных групп комплементации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bennett D., Dunn L. C. Transmission ratio distorting genes on chromosome IX and their interaction. –In: Immunogenetics of the H-2 System. Karger, Basel, 1971, p. 90.
2. Bennett D. The T-locus of the mouse. –Cell, 1975, v. 6, p. 441.
3. Braden A. W. H. T-locus in mice: segregation distortion and sterility in the male. – In: The genetics of the spermatozoon. – Proc. Int. Sympos. Edinburgh, 1972, p. 289.
4. 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. № 2, p. 211.

5. *Bennett D., Dunn L. C.* Genetical and embriological comparisons of semilethal t alleles from wild mouse populations. – *Genetics*, 1969, v. 61, № 2, p. 411.
6. *Lewontin R. C.* The effect of differential viability on the population dynamics of t-alleles in the mouse. – *Evolution*, 1968, v. 22, № 2, p. 262.
7. *Artzt K., Rabiartz B., Bennett D.* A t-haplotype ( $t^{w35}$ ) overlapping two complementation groups. – *Genet. Res.*, 1979, v. 33, № 3, p. 279.
8. *Дёмин Ю. С., Сафронова Л. Д.* Генетика локуса Т доменной мыши (*Mus musculus L.*). – В кн.: Успехи современной генетики. Вып. 9. М.: Наука, 1980, с. 97.
9. *Silagi S.* A genetical and embriological study of partial complementation between lethal alleles at the T locus of the house mouse. – *Develop. Biol.*, 1962, v. 5, № 1, p. 35.
10. *Дёмин Ю. С.* Генетика локуса Т и презиготический отбор у доменной мыши (*Mus musculus L.*). – *Цитол. и генет.*, 1980, т. 14, № 2, с. 73.
11. *Hammerberg G., Klein J., Artzt K., Bennett D.* Histocompatibility-2-system in wild mice. II. H-2 haplotypes of t-bearing mice. – *Transplantation*. 1976, v. 21, № 3, p. 199.
12. *Snell G. D.* The H-2 locus of the mouse: observations and speculations concerning its comparative genetics and its polymorphism. – *Folia Biol. (Praha)*, 1968, v. 14, № 5, p. 335.
13. *Дёмин Ю.С., Крюков В.И., Орлов В.Н.* Исследование t-гаплотипов природных популяций доменной мыши. Сообщение I. Выявление t-гаплотипов в природных популяциях *Mus musculus L.* Таджикистана. – *Генетика*. 1980, т. 16, № 7, с. 1270.
14. *Дёмин Ю. С., Крюков В. И., Орлов В. Н.* Полиморфизм по локусу Т в естественных популяциях доменной мыши (*Mus musculus L.*). – *Цитол. и генет.*, 1981, т. 16, № 12, с. 182.
15. *Дэнн Л.* Отбор на уровне гамет как эволюционная сила: сохранение полиморфизма по логам в диких популяциях *Mus musculus*. – В кн.: Проблемы экспериментальной биологии. М.: Наука, 1977, с. 39.
16. *Dunn L. C., Bennett D., Cookingham J.* Polymorphisms for lethal alleles in European populations of *Mus musculus*. – *J. Mammal.*, 1973, v. 54, № 4, p. 822.
17. *Klein J., Hammerberg C* The control of differentiation by the T complex. – *Immunol. Revs*, 1977, v. 33, p. 70.
18. *Chaline J.* Rodents, evolution and prehistory. – *Endeavour*, 1977, v. 1, № 2, p. 44.

Институт эволюционной морфологии  
и экологии животных  
имени А. Н. Северцова АН СССР,  
Москва

Поступила в редакцию  
29.V.1981  
Окончательный вариант получен  
25.IX.1984

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

### II. ANALYSIS OF COMPLEMENTATION GROUPS

DEMIN Yu. S., KRYUKOV V. I.

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

### S u m m a r y

A description of eleven  $t^w$ -haplotypes (T locus, IX linkage group of *Mus musculus L.*) is presented which were found in two natural populations of mice from Tajikistan (USSR). These haplotypes are recessive lethals with the transmission ratio 0.73-1.00. It was shown that they do not belong to the  $t^0$ ,  $t^9$ ,  $t^{12}$  and  $t^{w5}$  complementation groups.

*Библиографическое описание статьи:*

Дёмин, Ю.С., Крюков, В.И. Исследование t-гаплотипов природных популяций доменной мыши. Сообщение II. Анализ на принадлежность к группам комплементации // *Генетика*. –1983. –Т. XIX, –№ 1. –С. 58-63