

ЗАВИСИМОСТЬ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА  
У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 1997 г. В. Г. Горшков, А. М. Макарьева

Представлено академиком В.Е. Соколовым 13.06.96 г.

Поступило 14.06.96 г.

Диплоидность многоклеточных организмов увеличивает генетическую изменчивость популяции и обеспечивает страховку развивающегося организма от вредных соматических мутаций. Оба эти явления возникают за счет подавления фенотипического проявления рецессивных мутационных замен, находящихся в гетерозиготном состоянии, т.е. только в одной из двух копий диплоидного генома. Вредные соматические мутации проявляются только в том случае, если они поражают доминантные гены парных хромосом (аутосом) в гетерозиготном состоянии либо непарные (хемизиготные) половые X- и Y-хромосомы. У млекопитающих непарные X- и Y-хромосомы содержат самцы. В процессе построения многоклеточного организма мутационные замены накапливаются пропорционально величине генома и числу делений клеток, т.е. пропорционально логарифму массы тела. Вредные соматические мутации могут возникать с равной вероятностью в любых участках генома и могут выводить из строя целые органы. Необходимым условием построения многоклеточного организма является отсутствие накопления фенотипически проявляющихся соматических мутаций в большинстве его клеток. Это накладывает ограничения на относительное число аллелей генов, находящихся в гетерозиготном состоянии (величину гетерозиготности) в зависимости от величины генома и логарифма массы тела. В этой работе показано, что величина наблюдаемой наибольшей гетерозиготности в каждом единичном интервале логарифма массы тела изменяется пропорционально обратной величине этого логарифма, так что среднее число мутаций генов, накапливаемых в клетках любых млекопитающих, оказывается универсальной величиной, намного меньшей единицы.

Скорость накопления в геноме в процессе построения многоклеточного организма фенотипи-

чески проявляющихся соматических мутаций  $\mu$  можно записать в виде

$$\mu = \frac{G}{2} \nu a, \quad a = k H_{tot}, \quad H_{tot} = H_a + H_s, \quad (1)$$

где  $G$  – величина диплоидного генома, выраженная в числе нуклеотидных пар,  $\nu$  – вероятность одиночной мутации на нуклеотидный сайт на деление клетки,  $k$  – число дихотомических делений первичной зародышевой клетки (зиготы) в соматической линии, необходимых для построения организма,  $H_{tot}$  – полная гетерозиготность, равная сумме аутосомной гетерозиготности  $H_a$  (отношение числа гетерозиготных состояний генов к полному числу измеренных состояний генов) и половой хемизиготной части генома  $H_s$  (отношения длины X- и Y-хромосом к длине гаплоидного генома).  $(G/2)H_{tot}$  – представляет собой функционально гаплоидную часть генома, в которой могут накапливаться фенотипически проявляющиеся мутации.

Абсолютная скорость мутаций и скорость деления клеток пропорциональны скорости обмена веществ. Поэтому вероятность мутаций на деление  $\nu$  не зависит ни от скорости обмена веществ и размеров тел организмов, ни от информации, записанной в геноме. Вероятность  $\nu$  должна быть универсальной величиной для всего класса млекопитающих и имеет порядок величины  $\nu \sim 10^{-10}$  замен/(н.п. · деление) [1, 2].

Величина диплоидного генома  $G$  варьирует незначительно для всех млекопитающих, составляя в среднем  $7.8 \cdot 10^9$  н. п. [4, 7]. Общая длина  $G_g$  кодирующей белки части составляет 1% всего генома  $G$  [1, 3, 4] и имеет порядок величины  $0.4 \cdot 10^8$  н. п. [4]. Число мутаций в этой части  $\mu_g$  выражается формулой (1) с заменой  $G$  на  $G_g$ . Число дихотомических делений  $k$  можно вычислить, полагая отношение массы тела  $m$  к средней массе клетки  $m_c$  равным  $m/m_c = 2^k$ , что эквивалентно соотношению

$$k = \left( \lg \frac{m}{m_c} \right) / \lg 2 = 0.33 \lg \frac{m}{m_c}. \quad (2)$$

В результате формула (1) может быть переписана в виде следующей линейной зависимости:

$$H_a = -H_s + ak^{-1}. \quad (3)$$

Учитывая, что  $(G/2)v \approx 0.4$  и  $(G_g/2)v \approx 0.4 \cdot 10^{-2}$ , приближенно имеем

$$\mu = \frac{G}{2}va \approx 0.4a, \quad \mu_g = \frac{G_g}{2}va \approx 0.4 \cdot 10^{-2}a. \quad (4)$$

Средняя масса клетки млекопитающих принята равной  $6 \cdot 10^{-8}$  г (размер клетки 40 мкм) [5].

В работе использованы опубликованные данные по белковой гетерозиготности, измеренной по гель-электрофорезу гомологичных белков [6], для 274 видов млекопитающих. Весь интервал изменения масс млекопитающих от землероек ( $m \approx 2$  г) до китов ( $m \approx 30$  т) разбит на 6 единичных логарифмических интервалов. В каждом интервале для естественных видов взяты и усреднены 10% наибольших значений белковой гетерозиготности  $H_a$ . Средние значения рассматриваются как предельно допустимые для естественных млекопитающих видов гетерозиготности,  $H_a = H_{ac}$ , в заданных интервалах масс (рис. 1). Стандартная обработка линейной регрессии методом наименьших квадратов приводит к следующим значениям наклона  $a = a_c$ , пересечения  $-H_s$  в формуле (3) и коэффициента корреляции  $r$ :

$$a = a_c = 4.8 \pm 1.4; \quad H_s = 0.05 \pm 0.01; \quad r = 0.93. \quad (5)$$

Отметим, что наблюдаемая величина относительного вклада в геном половых X- и Y-хромосом (около 5% для класса млекопитающих [7]) хорошо согласуется с полученным независимо значением пересечения  $H_s$  (5). Наклон  $a = a_c$  (5) определяет среднее допустимое число мутаций  $\mu = \mu_c$  (4) в соматических клетках млекопитающих. Эта величина в соответствии с (4) оказывается порядка единицы ( $\mu \sim \mu_c \sim 1$ ) для всего генома  $G$  и порядка  $10^{-2}$  ( $\mu_g \sim \mu_{gc} \sim 2 \cdot 10^{-2}$ ) для кодирующей белки части  $G_g$  у всех естественных млекопитающих. Относительное число клеток, не содержащих соматических мутаций в кодирующей белки области генома, в соответствии с распределением Пуассона равно  $e^{-\mu_c} \approx 0.98$ , что можно рассматривать как необходимое условие существования естественных видов млекопитающих.

При попадании популяции в неестественные условия, в которых конкурентное взаимодействие особей ослаблено или выключено (как в случае искусственного отбора), накопление вредных аллелей и увеличение гетерозиготности может происходить вплоть до некоторого летального предела  $H_{tot} = H_{l,tot}$ . Виды, долгое время находя-

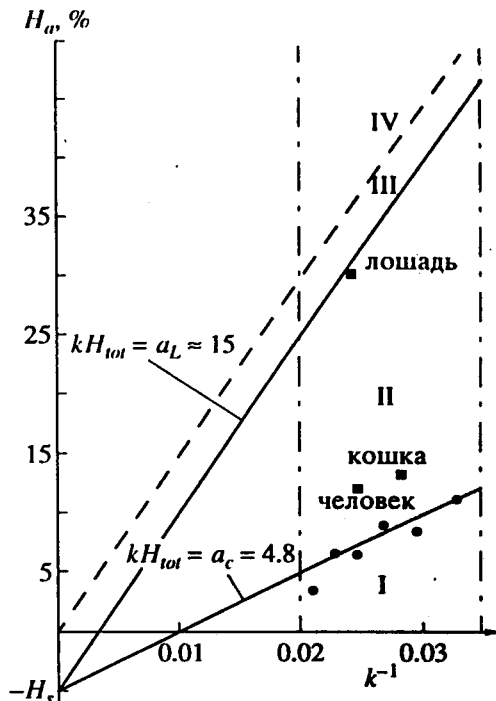


Рис. 1. Аутосомная гетерозиготность в зависимости от логарифма массы тела млекопитающих и область применимости правила Холдейна. Сплошные линии — гетерозиготности  $H_a$  с равными пересечениями и разными наклонами: нижняя — предельно допустимые значения для естественных видов в нормальных внешних условиях, верхняя — летальный порог для вида. Штриховая линия — параллельная верхней сплошной линии с добавленным значением половой гетерозиготности  $H_s$ , пересекающая ось ординат в нуле. Выше сплошной верхней линии вплоть до штриховой линии возможно существование только гетерогаметного пола и партеногенетических (однополых) видов из гомогаметных самок; гетерогаметный пол находится за пределами летального порога; выполняется правило Холдейна для гибридов. Область I — естественные виды, находящиеся в нормальных внешних условиях; область II — культурные породы и виды, находящиеся в искаженных внешних условиях; область III — выполнение правила Холдейна; область IV — отсутствие жизнеспособных млекопитающих.

щиеся вне своих естественных экологических ниш, имеют величину гетерозиготности в несколько раз выше, чем естественные виды той же массы. Таковы лошадь, человек, домашняя кошка (рис. 1, 2).

На рис. 2 представлено распределение видов млекопитающих по скоростям накопления фенотипически проявляющихся соматических мутаций,  $a = kH_{tot}$ , (1)–(5). Оно характеризуется резким перепадом плотности числа видов в области выше допустимого числа соматических мутаций (5). Соответствующее этому перепаду значение скорости мутаций определяет разрешающую способность конкурентного взаимодействия особей

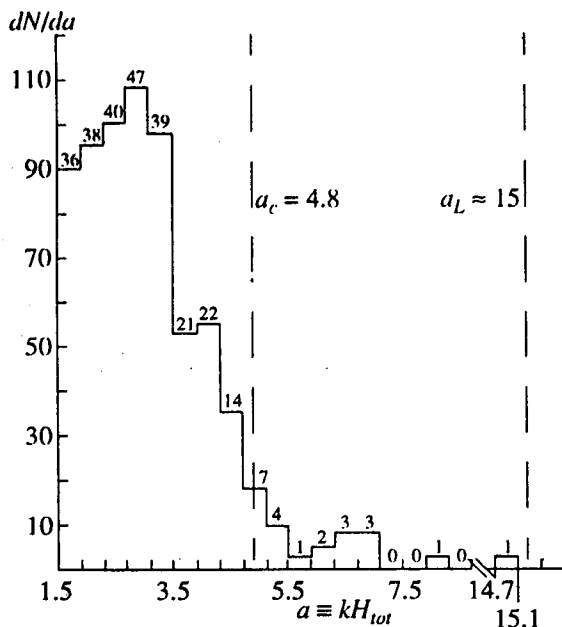


Рис. 2. Распределение видов млекопитающих по среднему числу фенотипически проявляющихся соматических мутаций. Ось абсцисс:  $a = kH_{tot}$  — относительное число соматических мутаций, см. (1), (4);  $H_{tot}$  — полная белковая гетерозиготность,  $k$  — число дихотомических делений зиготы в соматической линии. Ось ординат: плотность числа видов млекопитающих  $dN/da$ , приходящихся на единичный интервал изменения  $a$ . Над каждым интервалом гистограммы указано число видов, попадающих в этот интервал. После разрыва шкалы справа только один вид — лошадь. Вертикальные штриховые линии:  $a_c$  — предельно допустимый уровень генетической изменчивости, поддерживаемый конкурентным взаимодействием естественных видов в нормальных условиях обитания;  $a_L$  — летальный уровень генетической изменчивости.

в естественных популяциях  $a = a_c \approx 5$ . Правее значения  $a = 5.5$  расположены 11 видов, из которых 5 — культурные породы и 6 — виды, живущие в искаженных внешних условиях. Значение  $a = a_L$ , определяющее максимальную наблюдаемую величину скорости соматических мутаций (лошадь), можно рассматривать как летальный предел для всего класса млекопитающих.

Если бы летальный предел отсутствовал и гетерозиготность млекопитающих могла бы равняться единице, то млекопитающие могли бы существовать в гаплофазе. Отсутствие гаплоидных млекопитающих и тот факт, что наблюдаемая гетерозиготность не превышает  $H_{a \max} = 30\%$  [6], однозначно указывают на то, что летальный предел гетерозиготности млекопитающих  $H_L$  существует и, по-видимому, близок к  $H_{a \max} \sim 30\%$ .

Максимальная скорость накопления соматических мутаций  $\mu_L$ , приводящая к потере жизне-

способности, может рассматриваться как универсальная постоянная для всего класса млекопитающих, удовлетворяющая соотношениям типа (1):

$$\mu_L = a_L \frac{G}{2} v; \mu_{rL} = a_L \frac{G_r}{2} v; a_L = kH_{L \text{ tot}} \quad (6)$$

Предполагая  $H_{a \max} = 0.3$ ,  $H_{tot} = H_{a \max} + H_s = H_{L \text{ tot}} \sim 0.35$  в области наибольших масс тела млекопитающих, из (6) получаем, что  $\mu_r \sim \mu_{rL} \sim 0.1$ . В этом случае число клеток, не содержащих вновь возникающих фенотипически проявляющихся соматических мутаций в кодирующей белки часть генома, уменьшается до  $e^{-\mu_r L} \sim 0.90$ , т.е. одна вновь возникшая соматическая мутация в каждой десятой клетке взрослого организма делает его нежизнеспособным. Считая  $\mu_L$  универсальной для млекопитающих величиной, можно построить линию зависимости летальной белковой гетерозиготности от массы тела по формуле (6), полагая в ней  $\mu_r = \mu_{rL} \sim 0.1$  (рис. 1). Выше этой линии в области IV не существует жизнеспособных млекопитающих обоего пола. В области III между верхней сплошной линией и штриховой линией, отстоящей от верхней на величину половой гетерозиготности  $H_s$ , существуют только жизнеспособные гомогаметные самки и не существуют гетерогаметные самцы. Наконец, ниже в области II между штриховой и нижней сплошной линиями существуют оба жизнеспособных пола млекопитающих в сильно искаженных внешних условиях. В области I ниже сплошной линии, определяемой параметрами (5), существуют млекопитающие, занимающие естественные экологические ниши.

Существование области III позволяет просто объяснить также известное правило Холдейна для гибридов, согласно которому, если какой-либо пол гибрида не существует, неплодовит или нежизнеспособен, то это гетерогаметный пол [8]. Действительно, при образовании гибрида к полной гетерозиготности  $H_{tot} = H_a + H_s$  в (1) добавляется гибридная гетерозиготность  $H_h$ , связанная с определенными генетическими различиями обоих скрещиваемых видов. При этом величины  $H_a$  и  $H_s$  для гибридов равны полусумме соответствующих значений для каждого отдельного вида [9]. Если добавление гибридной гетерозиготности приводит к попаданию гибрида в область III, то гетерогаметный пол гибрида подчиняется правилу Холдейна.

Авторы благодарны Л.З. Кайданову, В.Г. Кузнецовой и М.В. Филатову за обсуждения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гершензон С.М. Основы современной генетики. Киев: Наук. думка, 1983. 560 с.

2. *Drake J.W.* // Proc. Nat. Acad. Sci. 1993. V. 90. P. 4171–4175.
3. *Айала Ф., Кайзер Дж.* Современная генетика. М: Мир, 1987/1988. Т. 1/3. 1008 с.
4. *Льюин Р.* Гены. М.: Мир, 1987. 480 с.
5. *Olmo E.* // Bas Appl. Hystochem. 1983. V. 27. P. 227–256.
6. *Nevo E., Beiles A., Ben-Shlomo R.* In: Lecture Notes in Biomathematics. N.Y.: Springer. 312 p.
7. *Орлов В.Н., Булатова Н.Ш.* Сравнительная цитогенетика и кариосистематика млекопитающих. М: Наука, 1983. 405 с.
8. *Haldane J.B.S.* // J. Genet. 1922. V. 12. P. 101–109.
9. *Nei M.* Molecular Population Genetics and Evolution. Amsterdam: Elsevier, 1975. 288 p.