

УДК 575.17

ПРАВИЛО ХОЛДЕЙНА И СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ

© 1999 г. В. Г. Горшков, А. М. Макарьева

*Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова,
Гатчина, Санкт-Петербург 188350*

Поступила в редакцию 29.07.97 г.

Окончательный вариант получен 12.03.98 г.

Известное правило Холдейна о подавленности жизнеспособности и плодовитости гетерогаметного пола гибридов относительно гомогаметного пола объясняется с помощью предположения, что причиной диплоидности генома является страхование особей с относительно большим размером тела и большим геномом от соматических мутаций. Наличие гемизиготных половых хромосом, эффективно гаплоидных у гетерогаметного пола, приводит к фенотипическому проявлению всех вредных соматических мутаций, возникающих в этой части генома. У гомогаметного пола соматические мутации, затрагивающие одну из двух одинаковых половых хромосом, не проявляются вследствие нормального функционирования локусов второй, не затронутой мутацией, половой хромосомы. Таким образом, гетерогаметный пол более подвержен вредному эффекту соматических мутаций. Для гибридов это различие становится критическим, и с ростом генетического расстояния между двумя видами первым утрачивает жизнеспособность и плодовитость гетерогаметный пол гибрида, что и соответствует правилу Холдейна. С использованием данных о наблюдаемой малости гибридных зон в природе и правила Холдейна найдены ограничения на максимальную гетерозиготность, совместимую с жизнеспособностью особей.

Известное эмпирическое правило Холдейна [1–3] сводится к подавленности жизнеспособности или плодовитости гетерогаметного (например, XY) пола относительно гомогаметного (XX) пола, т.е. если среди гибридов нежизнеспособен или неплодовит только один из полов, то это гетерогаметный пол. Правило Холдейна остается верным для самых разнообразных организмов (млекопитающие, птицы, бабочки, дрозофила), независимо от того, какой пол является гетерогаметным [4] (для удобства мы будем ниже называть особей гетерогаметного пола самцами). Из множества предложенных объяснений этого правила ни одно не является общепринятым и не охватывает все имеющиеся опытные данные [3, 5]. Большинство из них обычно основываются на существовании различных хромосомных несовместимостей в гибридном геноме.

Предполагается, что согласованное функционирование X- и Y-хромосом существенно влияет на жизнеспособность или плодовитость самцов [6]. В этом случае гибридные самцы будут страдать больше гибридных самок, так как X- и Y-хромосомы, пришедшие от разных видов, могут оказаться несовместимыми. Приспособленность самок не будет затронута, так как они не несут Y-хромосомы. Однако такое объяснение не универсально, поскольку у дрозофилы Y-хромосома не играет существенной роли в обеспечении жизнеспособности организма [7], а в ряде случаев никак не влияет и на плодовитость гибридов [4].

Другая группа объяснений, представляющая так называемую теорию доминантности [5], основывается на существовании согласованного функционирования аутосомных генов и генов X-хромосомы. Предполагается, что продукты экспрессии многих аутосомных генов включаются в биохимические метаболические цепи только при наличии экспрессии соответствующих генов X-хромосомы, т.е. некоторые аутосомные гены в отсутствие “своей” X-хромосомы не работают. Отсутствие X-хромосомы одного из родительских видов у гетерогаметного гибрида приводит к эпистатическому подавлению экспрессии отцовских аутосомных генов [1]. Предполагается также существование в геноме родительских видов неких дефектных генов, которые понижают жизнеспособность или плодовитость гибридов. Если аллели дефектных аутосомных генов одного вида (вида α) рецессивны, то это приведет к нарушению цепи метаболических реакций у гетерогаметных гибридов. Действительно, допустим мы скрестили самку вида α с самцом вида β . Для гибридных самок набор хромосом $\{X_\alpha A_\alpha X_\beta A_\beta\}$ (A – аутосомы) будет функционировать нормально, так как рецессивные дефектные аутосомные гены A_α не будут проявляться при нормальной работе своих доминантных аналогов A_β , согласованно функционирующих с присутствующими генами X_β -хромосомы. У самцов $\{X_\alpha A_\alpha Y_\beta A_\beta\}$ доминантные гены A_β не будут работать, так как нет “их собственной” X_β -хромосомы, и тогда проявятся дефектные аутосомные гены A_α , что при-

ведет к снижению приспособленности гетерогаметных самцов [5, 8].

Такому объяснению, однако, противоречит наблюдаемая жизнеспособность и плодовитость искусственно полученных "несбалансированных" гибридных самок дрозофилы, содержащих аутосомы от разных видов, две тождественные X-хромосомы от одного и того же вида, а также Y-хромосому от другого вида, $\{X_{\alpha}A_{\alpha}X_{\alpha}A_{\beta} + Y_{\beta}\}$ [4]. Такие самки имеют тот же набор генов, что и самцы, и не должны были бы отличаться от последних по приспособленности. Действительно, у видов, для которых выполняется правило Холдейна для жизнеспособности, "несбалансированные" самки оказываются такими же нежизнеспособными, как и самцы [9, 10]. В случаях же выполнения правила Холдейна для плодовитости "несбалансированные" самки остаются плодовитыми, хотя гибридные самцы с аналогичными геномами стерильны [6]. Для объяснения этого явления предполагается, что дефектные гены, понижающие плодовитость гибридов, зависят от пола особи, т.е. разные для самцов и самок и по-разному функционируют при наличии и отсутствии Y-хромосомы [5, 8]. Однако требуются дальнейшие эксперименты для подтверждения этой картины, поскольку опыты с "несбалансированными" гибридными самками были проведены только для организмов с гетерогаметными самцами (дрозофила), в то время как правило Холдейна остается верным и для птиц и бабочек, у которых гетерогаметны самки.

В настоящей работе правило Холдейна объясняется исходя из предположения, что причиной диплоидности является страховка клеток многоклеточного организма от соматических мутаций. В гомозиготном локусе диплоидного генома, свободном от вредных наследственных замен, происходит маскировка вновь появляющихся вредных мутаций (как в зародышевой, так и в соматической линиях) в одном из двух аллелей за счет нормальной работы другого аллеля [11]. В гетерозиготном локусе, где один из аллелей уже содержит вредную замену и не функционирует нормально, новые мутации во втором (нормальном) аллеле будут фенотипически проявляться. Это означает, что существуют критические величины гетерозиготности, превышение которых приводит к снижению жизнеспособности особей. В настоящей работе именно величина гетерозиготности является определяющим фактором для объяснения правила Холдейна.

ДИПЛОИДНОСТЬ

До сих пор нет общепринятого объяснения диплоидности генома большинства видов биосферы [12]. Диплоидность увеличивает генетический полиморфизм жизнеспособных особей в по-

пуляции. Это обычно рассматривается как фактор, увеличивающий скорость эволюции и возможности приспособления популяции к изменению внешних условий [13].

Принципиально иной подход к пониманию явления диплоидности основан на рассмотрении эффекта соматических мутаций у многоклеточных организмов [11, 14–16]. Необходимость записи генетической информации о процессе построения многоклеточного организма и о сложной скоррелированности его клеток и органов привела к увеличению размеров геномов многоклеточных организмов. Не существует многоклеточных организмов с размерами геномов менее 10^8 пн, а большинство многоклеточных животных имеет размер генома порядка 10^9 – 10^{10} пн [17].

Рост размера генома и размера тела организма приводит к появлению проблемы соматических мутаций. Вредные наследственные мутации элиминируются из популяции в процессе отбора особей. Вредные соматические мутации не могут быть элиминированы в процессе отбора клеток организма, так как клетки различных органов многоклеточного организма неэквивалентны вследствие высокой степени дифференцированности и скоррелированности и не могут заменять друг друга подобно независимым особям в популяции. Таким образом, многоклеточный организм несет на себе груз соматических мутаций, который, как будет показано ниже, тем больше, чем больше размеры генома и тела организма. Можно предположить, что при превышении некоторых критических значений размеров генома и тела существование многоклеточного организма в гаплоидной фазе становится невозможным и происходит переход к диплоидности. В диплофазе осуществляется известный эффект маскировки [11] – не затронутая соматической мутацией копия диплоидного набора может компенсировать ухудшение функционирования второй, затронутой мутацией, копии.

Можно оценить среднее число соматических мутаций μ , приходящихся на одну клетку организма с размером генома G и массой M . Скорость мутаций на пару нуклеотидов (пн) на деление (д) составляет $v \sim 10^{-10}$ (пн) $^{-1}$ д $^{-1}$ [11]. Оценка числа делений в соматической линии K_s может быть получена с использованием дихотомического приближения – в предположении, что построение всего организма происходит путем только дихотомических делений. Организм, содержащий n клеток, будет тогда характеризоваться $K = \log_2 n$ делениями в соматической линии. Величина n может быть получена по формуле $n = M/m_{\text{cell}}$, где M – масса организма, m_{cell} – средняя масса клеток организма. Принимая среднюю массу эукариотической клетки равной 10^{-9} г и переходя для удобства к десятичному логарифму, имеем

$$K_s = \log_2 10 \lg(M/m_{\text{cell}}) = 3.3(\lg M + 9), \quad (1)$$

где M – масса организма, г. Таким образом,

$$\mu = vGK_s = 3.3vG(\lg M + 9). \quad (2)$$

Для небольших организмов массой порядка 0 г и имеющих геном, не превосходящий по величине геном гаплодиплоидных насекомых $G_1 \approx 2 \times 10^8$ пн [18, 19], получаем из (2):

$$\mu_1 = 3.3 \times 10^{-10} \times 2 \times 10^8 (\lg 0.1 + 9) \approx 0.5 < 1. \quad (3)$$

Это означает, что среднее число соматических мутаций, возникающих в геноме каждой клетки при построении многоклеточного организма, меньше единицы, т.е. соматические мутации отсутствуют или редки. Полученное значение μ_1 можно считать критическим значением, определяющим переход к диплоидности, поскольку самцы гаплодиплоидных насекомых являются, по-видимому, самыми крупными гаплоидными животными с наибольшей величиной генома.

Отметим, что некоторые гаплоидные водоросли достигают больших размеров. Это есть следствие слабой скоррелированности клеток водоросли, лишенной сосудистой системы. Появление клеток с недопустимо большим числом соматических мутаций приводит к гибели этих клеток внутри водоросли без нарушения нормального функционирования остальных клеток. Этого не может быть в жестко скоррелированном организме животного – гибель клеток одного из специализированных органов приводит к гибели всего организма. Поэтому радиус скоррелированности водоросли, в пределах которого гибель одних клеток водоросли вызывает гибель всех скоррелированных с ними клеток, оказывается малым, не превышающим размеров жестко скоррелированных мелких гаплоидных организмов. Поэтому соотношение (3) выполняется, по-видимому, и для всех гаплоидных водорослей.

Крупные животные, например млекопитающие массой около 10 кг (10^4 г), имеющие гаплоидную величину генома $G_2 \approx 4 \times 10^9$ пн [20], должны были бы содержать около 20 проявляющихся соматических мутаций в геноме каждой клетки тела, если бы их геном был гаплоидным, что в 40 раз превышает соответствующую величину для гаплоидных насекомых μ_1 (3):

$$\mu_2 = 3.3 \times 10^{-10} \times 4 \times 10^9 (\lg 10^4 + 9) \approx 20 \gg 1. \quad (4)$$

Как известно, около 1% генома не содержит генетического полиморфизма в популяции [21]. Это означает, что любые мутации в этой части генома приводят к нежизнеспособности или неплодovitости особей. Таким образом, при среднем числе мутаций на клетку, большем единицы (4), до 1% клеток организма содержало бы мутации в запрещенных областях, что могло бы привести к не-

жизнеспособности крупных гаплоидных организмов с большими размерами генома. Таким образом, диплоидность является, по-видимому, необходимым условием существования крупных организмов с большими геномами. Тот факт, что $\mu_1 \ll \mu_2$, следует рассматривать как количественную оценку возможной роли диплоидности в защите организма от соматических мутаций.

Важную роль диплоидности в защите организма от соматических мутаций подтверждают также эксперименты по облучению гаплоидных самцов и диплоидных самок гаплодиплоидных насекомых [18]. Известно, что клетки многих органов гаплоидных самцов полиплоидизуются в процессе онтогенеза. У взрослых самцов большинство соматических клеток имеют степень ploидности 2, 4 и более. На ранних же стадиях развития большинство соматических клеток самцов остаются гаплоидными. Соматические клетки самок на протяжении всей жизни особи имеют степень ploидности, большую или равную двум. Если облучать самцов и самок на ранних стадиях развития, то самцы, соматические клетки которых еще остаются гаплоидными, гибнут гораздо чаще диплоидных самок. При облучении насекомых на более поздних стадиях развития различие в уровнях смертности уменьшается и практически совсем исчезает к тому моменту, когда у самцов заканчивается дипло- и полиплоидизация клеток большинства органов. Взрослые самцы и самки погибают при облучении с одинаковой частотой. Таким образом, диплоидность соматических клеток может оказывать существенное влияние на жизнеспособность особи.

Использование формул (1) и (2) для оценки среднего числа соматических мутаций на клетку нуждается в обосновании. Скорость накопления мутаций пропорциональна скорости обмена веществ – клеточному метаболизму. В состоянии анабиоза метаболизм подавлен, но не равен нулю, поэтому мутации происходят даже в покоящихся семенах растений. Скорость клеточных делений также пропорциональна клеточному метаболизму, величина которого изменяется на несколько порядков в зависимости от температуры и размеров тел организмов [22]. Поэтому скорость накопления мутационных замен на деление, не зависящая от метаболизма, т.е. от температуры и размеров тел организмов, является универсальной величиной для крупных таксонов и широко используется при оценках скоростей накопления мутаций у различных организмов [11, 23, 24].

Использование дихотомического приближения (1) при оценке числа делений в соматической линии K_s приводит к некоторой неточности, связанной с тем, что после построения тела взрослого организма продолжается деление створковых

Зависимость величины кодирующей части генома от полного размера генома у животных

Организм	Размер генома ($G \equiv 1 \text{ C}$) (10^9 пн)	Относительная величина кодирующей части генома ($G_p/G \times 100$), %	Абсолютная величина кодирующей части генома G_p (10^9 пн)
Бактерия (<i>E. coli</i>)	0.004	100	0.004
Дрожжи (<i>Saccharomyces</i>)	0.009	70	0.0063
Нематода (<i>Caenorhabditis</i>)	0.09	25	0.0225
Плодовая мушка (<i>Drosophila</i>)	0.18	33	0.0594
Тритон (<i>Triturus</i>)	19.0	3	0.57
Человек (<i>Homo sapiens</i>)	3.5	18	0.63
Двоякодышащая рыба (<i>Protopterus</i>)	140.0	0.8	1.12

Примечание. Данные взяты из табл. 2 работы [25] и аппроксимированы степенной зависимостью вида $G_p = aG^b$, что дало $b = 0.58 \pm 0.06$ ($r = 0.98$, $P < 0.001$).

клеток во многих органах организма, приводящее к замене старых клеток новыми при отсутствии роста органа и тела организма в целом. В среднем число делений стволовых клеток на протяжении жизни особи может быть в несколько раз больше оцененного числа дихотомических делений при росте организма. Однако во всех специализированных органах функционирует только часть генома, в несколько раз меньшая общей величины генома (тотипотентность, т.е. функционирование всей информации генома, необходимой для построения многоклеточного организма, сохраняется только при первых делениях зиготы). Поэтому полученный порядок величины оценки среднего числа мутационных замен в соматических клетках (3), (4) сохраняется при учете деления стволовых клеток взрослого организма.

Наконец, основным аргументом в пользу правомочности использования дихотомического приближения (1) является малость изменения величины K_s у различных организмов. Действительно, геном многоклеточных животных изменяется на несколько порядков величины от 10^8 пн (губки) до 10^{11} пн (некоторые рыбы, хвостатые амфибии) [17]. В то же время минимальное число делений клеток в соматической линии K_s , пропорциональное логарифму массы (1), изменяется у многоклеточных организмов менее чем на порядок (от $K_s = 10$ у мельчайших до $K_s = 50$ у крупнейших многоклеточных). Поэтому важнейшей зависимостью величины μ (2) является зависимость от размера генома G , а неопределенности, связанные с вычислением K_s , оказываются несущественными.

При переходе к диплоидности при отсутствии наследственных замен соматические мутации будут проявляться только в том случае, когда они одновременно поражают один и тот же сайт в обеих копиях диплоидного генома. Вероятность этого двойного события пропорциональна произведению вероятностей одиночных событий v^2 ,

т.е. очень мала. Поэтому переход к диплоидности позволяет строить организмы со сколь угодно большими размерами тела.

Выражение (2) может быть записано и для кодирующей области генома G_p :

$$\mu_p = vG_p K_s = 3.3vG_p(\lg M + 9). \quad (5)$$

Под μ_p следует тогда понимать среднее число соматических мутаций, поражающих кодирующую белки область генома. Согласно собранным в [25] данным, размер кодирующей части генома растет пропорционально общему размеру генома в степени 0.6, т.е. $G_p \sim G^{0.6}$ (таблица). Поэтому различие между величинами μ_p , рассчитанными аналогично (3) и (4) для крупных и мелких организмов с большими и малыми геномами, сохраняется и составляет примерно $1.8 \times 20^{0.6} \approx 10$ раз (1.8 раза за счет изменения K_s и 6 раз за счет изменения кодирующей части генома, соответствующего 20-кратному изменению общего размера генома):

$$\frac{\mu_{p2}}{\mu_{p1}} = \frac{G_2^{0.6} K_{s2}}{G_1^{0.6} K_{s1}} = \frac{(4 \times 10^9)^{0.6}}{(2 \times 10^8)^{0.6}} \times \frac{(\lg 10^4 + 9)}{(\lg 0.1 + 9)} \approx 20^{0.6} \times 1.8 \approx 10.$$

Поэтому ниже, при определении эффективно гаплоидной части генома, мы используем величины, относящиеся именно к кодирующей части генома, — ауtosомную и гибридную гетерозиготности, поскольку гетерозиготность не кодирующей части генома менее изучена.

АУТОСОМНАЯ И ПОЛОВАЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ

У всех диплоидных организмов малая часть генома может содержаться в гаплоидной форме. Природа использует эту возможность для хромосомной детерминации пола. Как известно, гетерогаметные самцы млекопитающих (и самки ба-

бочек и птиц) содержат непарные (гаплоидные, половые) X- и Y-хромосомы (W- и Z-хромосомы бабочек и птиц), составляющие (у млекопитающих) 5% от всего генома [20].

Кроме непарных хромосом геном содержит небольшую случайную гетерозиготную часть, в которой из-за накопившихся мутационных замен аллели генов в диплоидном наборе парных хромосом (аутосом) не совпадают между собой. Эта часть генома может быть охарактеризована наблюдаемой белковой гетерозиготностью H_a . При сравнении эффектов соматических мутаций, поражающих гемизиготную половую и гетерозиготную аутосомную части генома, необходимо учитывать, что наблюдаемая белковая гетерозиготность H_a соответствует присутствию слабо вредных мутационных замен [26], прошедших через сито отбора. Поэтому вредные соматические мутации, поражающие гетерозиготные аутосомные локусы, будут иметь меньшее фенотипическое проявление, чем вредные соматические мутации, поражающие эффективно гаплоидную гемизиготную часть генома. Учет этого факта можно введением малого коэффициента α ($0 \leq \alpha \leq 1$) перед величиной H_a во всех последующих формулах, т.е. заменой H_a на αH_a . Однако все выводы и результаты статьи не изменятся при такой замене, поэтому ниже во всех промежуточных выкладках мы опускаем коэффициент α , т.е. для упрощения изложения ниже полагаем $\alpha = 1$.

Определим полную эффективную гетерозиготность особи H , характеризующую эффективно гаплоидную часть генома, как относительное число несовпадающих сайтов диплоидного генома к общему числу сайтов в геноме. Несовпадающие сайты непарных хромосом в этом случае дополняются "нулевыми" сайтами. Полная эффективная гетерозиготность H равна сумме случайной аутосомной гетерозиготности H_a и фиксированной половой "гетерозиготности" H_0 :

$$H = H_a + H_0.$$

Половая гетерозиготность (гемизиготность) H_0 , связанная с непарными половыми хромосомами, существует только у гетерогаметного пола, т.е. у самцов млекопитающих и самок птиц и бабочек [1, 27]. У гомогаметного пола $H_0 = 0$, и полная эффективная гетерозиготность H совпадает с обычной гетерозиготностью и определяется накопленными рецессивными вредными заменами в аутосомах и X-хромосоме. У млекопитающих аутосомная гетерозиготность H_a составляет в среднем 4% [28], в то время как относительная длина X- и Y-хромосом составляет в среднем 5% гаплоидного генома [20].

Поэтому полная эффективная гетерозиготность H по меньшей мере вдвое ниже у гомогаметного пола по сравнению с гетерогаметным:

$$H = (H_a + H_0) \leq 9\%$$

для гетерогаметного пола и

$$H \approx H_a \leq 4\%$$

для гомогаметного пола. Здесь мы пренебрегли вкладом гетерозиготности X-хромосом, дающим поправку порядка 5% к приведенной оценке. Это означает, что гомогаметный пол по меньшей мере вдвое лучше защищен от вредных соматических мутаций. Это может объяснить тот факт, что самцы млекопитающих характеризуются более высокой смертностью, чем самки [29]. Интересно, что в таком случае самки птиц (гетерогаметный пол WZ) должны обладать более высокой смертностью, чем самцы, что и наблюдается в действительности [30–32].

Пороговые значения гетерозиготности и правило Холдейна

Эффективная гаплоидная часть диплоидного генома, характеризуемая полной эффективной гетерозиготностью H , у крупных животных с большим геномом не может быть сколь угодно большой из-за быстрого накопления вредных мутационных замен в процессе онтогенеза. Чем крупнее животное, тем больше клеточных делений требуется для его построения, а значит, тем больше новых мутационных замен будет содержаться в каждой клетке его тела.

Это обуславливает существование двух пороговых значений гетерозиготности: H_c – предел чувствительности конкурентного взаимодействия особей в популяции и H_L – летальный порог. Все особи с полной эффективной гетерозиготностью H , не превышающей H_c , имеют одинаковую конкурентоспособность в естественной популяции. Особи с полной эффективной гетерозиготностью H , большей H_c , неконкурентоспособны и вытесняются из популяции в процессе конкурентного взаимодействия. Однако их жизнеспособность при этом сохраняется вплоть до летального порога $H_L > H_c$, и вне естественной среды и при ослаблении конкурентного взаимодействия такие особи могут накапливаться (пример – домашние животные жизнеспособны ($H < H_L$), но в естественных условиях вытесняются из популяции соответствующими дикими видами в процессе конкурентного взаимодействия с ними ($H > H_c$)). Все особи с гетерозиготностью $H > H_L$ нежизнеспособны или неплодовиты, т.е. их геномы так или иначе выбывают из популяции.

Существование порогового значения гетерозиготности H_L может объяснить правило Холдейна, согласно которому во многих случаях гетерогаметный пол межвидовых гибридов либо не существует, либо нежизнеспособен, либо бесплоден

[1, 9]. Действительно, диплоидный геном межвидовых гибридов строится из гаплоидных геномов гамет двух разных видов. В этом случае аутосомная гетерозиготность определяется не только случайными заменами, накопившимися внутри каждого вида, но и различием в нормальных геномах видов, которое возникает всегда в строго определенных местах и не зависит от наличия или отсутствия случайных внутривидовых замен. Эту гетерозиготность естественно назвать гибридной гетерозиготностью (H_h) в отличие от случайной гетерозиготности H_a каждого отдельного вида.

Полная эффективная гетерозиготность гомогаметного гибрида, равная сумме гибридной и аутосомной гетерозиготностей, будет тогда выше аутосомной гетерозиготности гомогаметных особей каждого вида и может находиться вблизи летального порога H_L :

$$H = H_a + H_h \leq H_L.$$

Добавление к полной аутосомной гетерозиготности относительного вклада непарных хромосом H_0 может вывести полную эффективную гетерозиготность гетерогаметного гибрида за пределы летального порога и сделать его нежизнеспособным:

$$H = H_a + H_h + H_0 > H_L, \quad (6)$$

в чем и заключается правило Холдейна.

Принимая во внимание, что вместо H_a в (6) должно входить произведение αH_a , отметим, что полученный результат остается верным и при $\alpha = 0$, поскольку слагаемым, определяющим правило Холдейна, является слагаемое H_0 , характеризующее различие в полных гетерозиготностях гетерогаметного и гомогаметного пола, в то время как слагаемое αH_a одинаково для обоих полов.

ОЦЕНКИ ЛЕТАЛЬНОЙ И ГИБРИДНОЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТЕЙ

Отсутствие гибридов в естественных условиях (точнее, их относительная малочисленность [33]) и правило Холдейна для искусственно культивируемых гибридов позволяют получить оценки величин пороговых значений гетерозиготности H_c и H_L . В естественных условиях существования каждого вида имеем

$$H_0 + H_a \leq H_c < H_L.$$

Отсутствие в естественных условиях гибридов как гетерогаметного, так и гомогаметного пола (гибриды вытесняются в процессе конкурентного взаимодействия) эквивалентно неравенству

$$H_h + H_a > H_c.$$

Из первого и второго неравенств имеем

$$H_h \geq H_0, \quad (7)$$

т.е. у всех видов, способных к гибридизации, гибридная гетерозиготность превосходит относительную длину половых хромосом (половую гетерозиготность). Оценка для гибридной гетерозиготности H_h может быть получена из данных по генетическому расстоянию D . Действительно, для двух видов 1 и 2, согласно определению [34], имеем

$$D = -\ln[(1 - H_{12}) / \sqrt{(1 - H_1)(1 - H_2)}],$$

где $H_{12} = H_h$ характеризует фиксированные (регулярные) отличия в геномах двух видов (гибридная гетерозиготность), а H_1 и H_2 — случайные отличия в геномах особей внутри каждой популяции (H_a). Отсюда при $H_1 = H_2 = H_a$ мы имеем

$$H_h = 1 - e^{-D}(1 - H_a).$$

Интересно, что подсчитанное таким образом среднее значение H_h для 101 пары видов дрозофилы составило 0.60 [35], в то время как средняя относительная длина половых хромосом у дрозофилы составляет 0.25, т.е. $0.60 > 0.25$ в соответствии с (7). Для млекопитающих H_h для 144 пар видов составило 0.29 [36] при половой гетерозиготности $H_h = 0.05$ ($0.29 > 0.05$, что опять удовлетворяет неравенству (7)).

Существование гомогаметных гибридов и отсутствие гетерогаметных гибридов в естественных условиях (правило Холдейна) соответствует неравенствам

$$H_h + H_a \leq H_L, \quad (8)$$

$$H_L \leq H_h + H_a + H_0, \quad (9)$$

что дает нам в среднем для млекопитающих ($H_h \approx 0.29$, $H_a \approx 0.04$, $H_0 \approx 0.05$)

$$0.3 \leq H_L \leq 0.4.$$

Здесь нижний предел соответствует подстановке в (8) αH_a вместо H_a при $\alpha = 0$, верхний предел соответствует подстановке в (9) αH_a вместо H_a при $\alpha = 1$. Отметим вновь, что истинное значение коэффициента α не влияет существенно на полученный результат, поскольку основным слагаемым в (8) и (9) является H_h , $H_h \gg H_a$. Учет неизвестной величины α приводит лишь к увеличению погрешности при оценке H_L .

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей статье мы даем статистическое объяснение правила Холдейна исходя из предположения, что причиной диплоидности многоклеточных организмов является необходимость страховки от накопления мутационных соматических замен. Справедливость правила Холдейна определяется значением полной эффективной гетерозиготности $H = \alpha H_a + H_0$, H_a — аутосомная гетерозиготность, H_0 — длина половых хромосом гами-

зиготной части генома, α — отношение фенотипического проявления соматических мутационных замен в аутосомной гетерозиготной и гемизиготной частях генома, $0 < \alpha < 1$. Результаты настоящей статьи не зависят от конкретной величины α . В принятом предположении должны существовать две критические величины гетерозиготности H : величина наблюдаемой полной эффективной гетерозиготности, поддерживаемая конкурентным взаимодействием особей (H_c), и величина $H_L > H_c$, определяющая жизнеспособность особей вне естественной популяции в отсутствие конкурентного взаимодействия. При гетерозиготности H , превышающей H_c , особь теряет конкурентоспособность и вытесняется из естественной популяции. При гетерозиготности H , превышающей H_L , особь теряет жизнеспособность или плодовитость.

Правило Холдейна позволяет оценить величину гетерозиготности летального порога H_L и величину гибридной гетерозиготности H_h по наблюдаемой естественной гетерозиготности H_c и эффективной половой гетерозиготности H_0 (относительной длине X- и Y-хромосом).

Предлагаемое объяснение правила Холдейна не требует предположения о наличии эпистатического взаимодействия генов в аутосомах и X-хромосоме, т.е. о несовместимости аутосом и половых хромосом разных видов, и зависящей от пола регуляции плодовитости [5, 8]. Объяснение сохраняет свой смысл и при полной независимости функционирования генов, сцепленных с аутосомами и половыми хромосомами. Получает объяснение также и плодовитость “несбалансированных” гибридных самок, содержащих две тождественные X-хромосомы от одного из родительских видов [4]: замена X-хромосомы одного вида на X-хромосому другого вида уменьшает общую гетерозиготность, но сохраняет число вредных локусов на уровне, контролируемом конкурентоспособностью и приспособленностью самца.

Находят объяснения и некоторые особенности правила Холдейна. В частности, наблюдаемый факт стерильности XO самок у гибридов мышей *Mus musculus* — *M. spretus* [37] и плодовитости таких самок внутри каждого из двух видов является следствием критического увеличения полной гетерозиготности гибридных самок за счет вклада гибридной гетерозиготности.

Сохраняется и объяснение отсутствия разницы в жизнеспособности самцов и самок гибридов у видов с одной инактивированной X-хромосомой в соматических клетках (например, у млекопитающих). Эта инактивация приводит к эквивалентности соматических клеток самца и самки, если гены Y-хромосомы не функционируют в соматической линии. Поэтому и самцы, и самки гибридов одинаково жизнеспособны или нежизнеспособны.

В этом случае правило Холдейна выражается в подавлении плодовитости гетерогаметного пола относительно гомогаметного, поскольку в процессе оогенеза функционируют обе X-хромосомы.

Свидетельствует в пользу предлагаемой концепции также и тот факт, что при скрещивании видов дрозофилы виды с большими половыми хромосомами (до 40% от гаплоидной величины генома) подчиняются правилу Холдейна при меньших генетических расстояниях, чем виды с относительно малыми половыми хромосомами (20%) [38]. Допустим, одна пара скрещиваемых видов (А) имеет $H_{0A} = 0.4$, а вторая пара видов (Б) имеет $H_{0B} = 0.2$. Пренебрежем в (6) аутосомной гетерозиготностью H_a . Для того чтобы выполнялось правило Холдейна, первой паре видов достаточно иметь меньшую гибридную гетерозиготность, чем второй паре видов:

$$H_{hA} = H_L - 0.4 < H_{hB} = H_L - 0.2,$$

что и соответствует наблюдениям [38].

Предлагаемая концепция объясняет также малость X- и Y-хромосом у видов с большим геномом и большим размером тела (млекопитающие, птицы), для которых общая длина половых хромосом не превышает 5–10% от длины гаплоидного генома. Между тем как у насекомых с малыми геномами X-хромосома может достигать 40% величины генома (*Drosophila*) [38]. Это может быть связано с тем, что небольшие организмы с малой величиной генома несут меньший груз соматических мутаций и могут соответственно увеличивать эффективно гаплоидные гемизиготные части генома.

Авторы выражают глубокую благодарность М.В. Филатову и С. Отто за детальное обсуждение работ и ее результатов, а также П. Диас за предоставление ценных сведений относительно смертности у птиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haldane J.B.S. Sex ratio and unisexual sterility in hybrid animals // *J. Genet.* 1922. V. 12. P. 101–109.
2. Coyne J.A. Rules for Haldane's rule // *Nature.* 1994. V. 369. P. 189.
3. Laurie C.C. The weaker sex is heterogametic: 75 years of Haldane's rule // *Genetics.* 1997. V. 147. P. 937–951.
4. Coyne J.A., Orr H.A. Two rules of speciation // *Speciation and Its Consequences* / Eds Otte D., Endler J.A. Sinauer Associates, Sunderland, 1989. P. 180–207.
5. Turelli M., Orr H.A. The dominance theory of Haldane's rule // *Genetics.* 1995. V. 140. P. 389–402.
6. Coyne J.A. The genetic basis of Haldane's rule // *Nature.* 1985. V. 314. P. 736–738.
7. Ashburner M. *Drosophila: A Laboratory Handbook.* N.Y.: Cold Spring Harbor Press, 1989.

8. *Davies N., Pomiankowski A.* Haldane's rule: old theories are the best // *Trends Ecol. Evol.* 1995. V. 10. P. 350–351.
9. *Orr H.A.* Haldane's rule has multiple genetic causes // *Nature.* 1993. V. 361. P. 532–533.
10. *Wu C.-I., Davis A.W.* Evolution of postmating reproductive isolation: the composite nature of Haldane's rule and its genetic bases // *Amer. Natur.* 1993. V. 142. P. 187–212.
11. *Orr H.A.* Somatic Mutation Favors the Evolution of Diploidy // *Genetics.* 1995. V. 139. P. 1441–1447.
12. *Kondrashov A.S., Crow J.F.* Haploidy or diploidy: Which is better? // *Nature.* 1991. V. 351. P. 314–315.
13. *Hoelzel A.R., Dover G.A.* *Molecular Genetic Ecology.* Oxford Univ. Press, 1991.
14. *Эфроимсон В.П.* К проблемам накопления и действия летальных мутаций // *Биол. журн.* 1932. Т. 1. С. 87–101.
15. *Muller H.J.* The relation of recombination to mutational advance // *Mutat. Res.* 1964. V. 1. P. 2–9.
16. *Crow J.F., Kimura M.* Evolution in sexual and asexual populations // *Amer. Natur.* 1965. V. 99. P. 439–450.
17. *White M.J.D.* *Animal Cytology and Evolution.* Cambridge Univ. Press, 1973.
18. *Rasch E.M., Cassidy J.D., King R.C.* Evidence for dosage compensation in parthenogenetic Hymenoptera // *Chromosoma.* 1977. V. 59. P. 323–340.
19. *Jordan R.A., Brosemer R.W.* Characterization of DNA from three bee species // *J. Insect. Physiol.* 1974. V. 20. P. 2513–2520.
20. *Орлов В.Н., Булатова Н.Ш.* Сравнительная цитогенетика и кариосистематика млекопитающих. М.: Наука, 1983. 405 с.
21. *Льюин Р.* Гены. М.: Мир, 1987. 480 с.
22. *Kleiber M.* *The Fire of Life.* N.Y.: J. Wiley, 1961.
23. *Drake J.W.* Comparative rates of spontaneous mutation // *Nature.* 1969. V. 221. P. 1132.
24. *Drake J.W.* The role of mutation in bacteria evolution // *Symp. Soc. Gen. Microbiol.* 1974. V. 24. P. 41–58.
25. *Szathmary E., Maynard Smith J.* The major evolutionary transitions // *Nature.* 1995. V. 374. P. 227–232.
26. *Ohta T.* Very slightly deleterious mutations and molecular clock // *J. Mol. Evol.* 1987. V. 26. P. 1–6.
27. *Charlesworth B., Coyne J.A., Barton N.H.* The relative rates of evolution of sex chromosomes and autosomes // *Amer. Natur.* 1987. V. 130. P. 113–146.
28. *Nevo E., Beiles A., Ben-Shlomo R.* The evolutionary significance of genetic diversity: ecological, demographic and life history correlates // *Lecture notes in biomathematics / Ed. Mani G.S.* N.Y.: Springer-Verlag, 1984. P. 13–213.
29. *Loudon A.S.I.* Lactation and neonatal survival of mammals // *Symp. Zool. Soc. Lond.* 1985. V. 54. P. 183–207.
30. *Паевский В.А.* Демография птиц. М.: Наука, 1985. 263 с.
31. *Blondel J., Pradel R., Lebreton J.-D.* Low fecundity insular blue tits do not survive better as adults than high fecundity mainland ones // *J. Animal. Ecol.* 1992. V. 61. P. 205–213.
32. *Curio E.* Some aspects of avian mortality patterns // *Mitteilungen Zoologisches Museum Berlin (Annalen für Ornithologie).* 1989. V. 65. Suppl. 13. P. 47–70.
33. *Raven P.H., Johnson G.B.* *Understanding Biology.* St. Louis: Times Mirror, Mosby Coll. Publ., 1988.
34. *Nei M.* *Molecular Population Genetics and Evolution.* North-Holland, Amsterdam, 1975.
35. *Coyne J.A., Orr H.A.* Patterns of speciation in *Drosophila* // *Evolution.* 1989. V. 43. P. 362–381.
36. *Avise J.C., Aquadro C.F.* A comparative summary of genetic distances in vertebrates // *Evol. Biol.* 1982. V. 15. P. 151–185.
37. *Biddle F.G., Eales B.A., Dean W.L.* Haldane's rule and heterogametic female and male sterility in the mouse // *Genome.* 1994. V. 37. P. 198–202.
38. *Turelli M., Begun D.J.* Haldane's rule and X-chromosome size in *Drosophila* // *Genetics.* 1997. V. 147. P. 1799–1815.

Haldane's Rule and Somatic Mutations

V. G. Gorshkov and A. M. Makar'eva

Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Gatchina, St. Petersburg, 188350 Russia

Haldane's rule stating that viability and fertility in the heterogametic sex of hybrids are lower than in the homogametic sex is explained on the basis of the assumption that diploidy is aimed at protecting individuals having large body size and large genomes from somatic mutations. The presence of hemizygous sex chromosomes, which are effectively haploid in the heterogametic sex, results in the phenotypic expression of all deleterious somatic mutations arising in them. In the homogametic sex, somatic mutations that affect one out of two identical sex chromosomes are not expressed because the unaffected chromosome functions normally. Thus, the heterogametic sex is more sensitive to the harmful effect of somatic mutations. In hybrids, this difference may be critical. Consequently, when genetic distance between hybridizing species increases, the heterogametic sex of hybrids loses viability and fertility earlier than the homogametic sex, which agrees with Haldane's rule. On the basis of Haldane's rule and data on the small size of natural hybrid zones, restrictions on maximum heterozygosity compatible with viability were established.