АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ГЕНЕТИКА

1967

N 3

ГЕНЕТИКА
№ 3, 1967
Март

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 576.312.35

АНЕУПЛОИДИЯ, ВОЗНИКАЮЩАЯ В МЕЙОЗЕ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Н. П. БОЧКОВ. Н. В. ГЛОТОВ

Институт медицинской радиологии АМН СССР, Обнинск

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с уровнями организации наследственных структур (генным, хромосомным и геномным) различают три типа мутаций. Генные (точковые) мутации — изменение структуры генов; единицей изменения является ген. Хромосомные мутации — изменение структуры хромосом (делеции, инверсии, транслокации, дупликации); единицей изменения является хромосома. Геномные мутации — изменение числа хромосом; единицей изменения является число компонентов генома (хромосом).

Геномные мутации подразделяют на эуплоидные и анеуплоидные (терминологии хромосомных чисел специально посвящена работа Левана и Мюнтцинга [1]). Эуплоидные мутации — увеличение или уменьшение числа наборов хромосом, характерных для организма (гапло-, полиплоидия). Анеуплоидные мутации — изменение числа отдельных хромосом характерного для данного организма набора. В свою очередь анеуплоидию подразделяют на гипер- и гипоплоидию. При наличии у организма лишних хромосом говорят о гиперплоидии, или полисомии (частные случаи — трисомии, тетрасомии и т. д.). Гипоплоидия — уменьшенное по сравнению с эуплоидным числом хромосом (частные случаи — моно- и нуллисомии). Анеуплоидию часто определяют, как отклонение в числе хромосом, некратное основному (гаплоидному) набору [2, 3]. В этом определении существенно понятие «гаплоидный набор». Поэтому, например, организм с трисомией по одной паре и моносомией по другой паре хромосом будет иметь число хромосом, равное числу хромосом диплоидного набора, но в действительности это сложный анеуплоид. В цитогенетических работах такие наборы хромосом называют псевдо- или квазидиплоидными [4, 5]. Анеуплоидия всегда относится к определенной паре хромосом, поэтому нельзя называть трисомию по двум парам хромосом тетрасомией.

Между эуплоидными и анеуплоидными мутациями есть существенное различие. При эуплоидных мутациях единицей изменения является число геномов, в то время как при анеуплоидных — число отдельных хромосом. По-видимому, в связи с этим эуплоидные мутации, как правило, менее патологичны, так как у эуплоидов сохраняется нормальный генный баланс.

Хотя исследование анеуплоидии у животных началось еще с работы Бриджеса около полувека назад [6, 7], оно оставалось до известной степени в тени, особенно по сравнению с тем вниманием, которое уделялось генным мутациям, хромосомным аберрациям и полиплоидии. В последние годы, в связи с открытием хромосомных болезней человека, интерес к анеуплоидии у животных увеличился.

Проблема анеуплоидии у животных включает по меньшей мере три больших вопроса: 1) возникновение анеуплоидии в мейозе и последствия этого события; 2) распределение хромосом в мейозе у анеуплоидных организмов (вторичное нерасхождение хромосом); 3) анеуплоидия в соматических клетках.

В настоящем обзоре будет рассмотрена только анеуплоидия, возникающая в зародышевых клетках у животных и человека. Подобных сводок в литературе нет, и мы надеемся привлечь внимание экспериментаторов к разработке этой проблемы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕУПЛОИДИИ И ЕЕ ПРОЯВЛЕНИЕ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОНТОГЕНЕЗА

Анеуплоидные организмы обнаружены у многих видов животных и растений, относящихся к разным систематическим категориям. По-видимому, среди растений анеуплоидия встречается чаще, чем среди животных. В общей форме можно утверждать, что анеуплоиды-растения выживают лучше, чем анеуплоиды-животные. Так, например, у дурмана получены жизнеспособные трисомики по всем парам хромосом и несколько моносомиков [8]. У растений выживают даже некоторые нуллисомики, что используется в селекции с целью замещения хромосом внутри вида [9].

Анеуплоидия у животных широко известна у дрозофил. Помимо *Drosophila melanogaster* анеуплоиды обнаружены у *D. ananasse* [10], *buscki* [11], *funebris* [12], *hydei* [13], *phalerata* [14], *simulans* [15], *virilis* [16], *willistoni* [17] и др. Среди позвоночных анеуплоиды обнаружены у аксолотлей [18], кошек [19], мышей [20—25], крупного рогатого скота [26]. У человека описано большое число форм анеуплоидий: трисомии 21, 17—18, 13—15, X, Y; моносомия по X-хромосоме. Кроме того, известны сложные анеуплоиды (21 и X; 17—18 и X), а также тетра- и пентасомии по половым хромосомам [27, 28]. Следует отметить, что анеуплоидии по половым хромосомам обнаружены у большего числа видов, чем по аутосомам. Пока не представляется возможным решить, связано ли это с более частым возникновением анеуплоидии по половым хромосомам, с лучшей выживаемостью таких анеуплоидов или просто с большей легкостью их обнаружения. Жизнеспособных нуллисомиков, а также сложных анеуплоидов по трем парам хромосом у животных не обнаружено. По-видимому, либо они очень редко встречаются, либо нарушения развития настолько серьезны, что такие анеуплоиды нежизнеспособны.

Можно видеть, что чем лучше изучена генетика вида, тем больше у него обнаружено разных форм анеуплоидии. Поэтому пока нельзя говорить о различиях в распространенности анеуплоидии у разных видов животных. Если в настоящее время не обнаружены анеуплоиды в ряде таксонов, это еще не означает, что они не возникают или не выживают. Примером этого может служить следующее: в связи с улучшенем кариологической техники (50-е годы) за короткий промежуток времени обнаружено довольно много разнообразных форм анеуплоидии у млекопитающих.

Вследствие нарушения генного баланса развитие анеуплоидов в большей или меньшей степени отличается от развития нормальных организмов.

Нарушение генного баланса при анеуплоидии проявляется в виде изменения ряда признаков организма. Эти изменения могут быть специфическими для данного вида анеуплоидии (например, нарушение полосовой дифференцировки при аномалиях в системе половых хромосом) и неспецифическими (например, различные аномалии развития встречаются с большей частотой у любых анеуплоидов). Для анеуплоидов, как правило, характерно изменение развития не какого-то отдельного признака, а целого комплекса признаков. Некоторые из таких изменений развития детально изучены у дрозофилы [29—31].

У анеуплоидных организмов нарушается не только развитие определенных признаков, но нередко также может изменяться продолжительность индивидуального развития. Так, Хол [32] указывает на неспецифическую для разных трисомий задержку онтогенеза у человека. Измененным циклом развития характеризуются различные анеуплоиды у дрозофилы [33].

Анеуплоиды могут погибать с частотой, отличающейся от частоты гибели нормальных организмов, на стадии гаметы, зиготы и ранних стадиях онтогенеза. К сожалению, количественно этот вопрос изучен совершенно недостаточно.

Повышенная гибель анеуплоидов в эмбриогенезе показана во многих случаях. Так, частота анеуплоидии при спонтанных абортах у человека достигает 20% [34], в то время как у новорожденных она равна 0,5—1% [28]. Анеуплоиды XO у человека, например, заканчивают эмбриональный период лишь в одном из 14 случаев [35]. При спонтанных абортах найдены [34] некоторые виды трисомий, которые не обнаружены в постнатальном периоде (трисомии по хромосомам 2, 3 и 16). Известна высокая смертность «сверхсамок» XXX у дрозофилы в стадии предкуколки.

Жизнеспособность анеуплоидов, закончивших эмбриогенез, по-видимому, также понижена во многих случаях. Так, маложизнеспособны мухи гапло-4 *D. melanogaster*. Повышенная смертность отмечается у детей с аномалиями в системе половых хромосом [37] и аутосом [38].

ИСТОЧНИКИ АНЕУПЛОИДИИ

Анеуплоидия может возникать вследствие нерасхождения (non-disjunction) и потери хромосом (chromosome loss).

Под первичным нерасхождением хромосом понимают такой процесс нарушения мейотического деления, в результате которого гомологичные хромосомы или сестринские хроматиды отходят к одному полюсу и включаются в одно

ядро, в то время как другое ядро не содержит хромосом данной пары. При этом образуются гаметы, содержащие увеличенное и уменьшенное (по сравнению с гаплоидным) число хромосом, т. е. в результате нерасхождения хромосом в мейозе могут возникать как гиперплоидные, так и соответственно гипоплоидные гаметы.

Потеря хромосом — такое нарушение мейотического деления, в результате которого один или оба гомолога не достигают ни одного из полюсов, не включаются в ядра клеток и резорбируются в цитоплазме. Следовательно, в результате потери хромосом образуются гипоплоидные гаметы. К настоящему времени имеются генетические и цитологические доказательства, что потеря хромосом должна рассматриваться как существенный источник возникновения гипоплоидных гамет [39—41].

Таким образом, частота гиперплоидных гамет (или особей) будет оценкой частоты нерасхождения хромосом, в то время как частота гипоплоидных гамет (или особей) может дать лишь оценку частот нерасхождения и потери хромосом.

В следующем разделе будут рассмотрены методы обнаружения анеуплоидных особей и обсужден вопрос, насколько хорошей оценкой частоты первичных событий — нерасхождения и потери хромосом — являются частоты гипер- и гипоплоидов.

МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ АНЕУПЛОИДНЫХ ОСОБЕЙ

Для выявления анеуплоидов используют цитологические и генетические методы.

Цитологические методы. Эти методы основаны на анализе хромосомного набора половых или соматических клеток. Специальные методические приемы индивидуальны для разных видов животных и зависят от особенностей исследуемых тканей [42, 43].

Применение цитологических методов для обнаружения анеуплоидов возможно с самых ранних стадий развития зародыша, что особенно ценно в связи с различиями жизнеспособности нормальных и анеуплоидных организмов. Эти методы позволяют достоверно диагностировать анеуплоидии. Необходимо, однако, иметь в виду возможность мозаицизма, являющегося следствием нерасхождения или потери хромосом в митозе на ранних стадиях эмбриогенеза. Мозаицизм нельзя исключить при обнаружении как анеуплоидного набора хромосом, так и нормального, если кариологически исследована только одна ткань.

Анализ кариотипа широко применяется для обнаружения анеуплоидных особей у млекопитающих, а у человека он практически основной. Исследование хромосомных наборов сравнительно трудоемко, поэтому цитологические методы мало пригодны для обширных количественных исследований. Исключение составляет обнаружение анеуплоидов у некоторых животных и человека по половым хромосомам, для диагностики которых возможен быстрый анализ полового хроматина [44, 45].

Количественно учитывать нерасхождение хромосом непосредственно в гаметогенезе трудно, так как только по метафазам II деления мейоза можно судить о частоте нерасхождения в I делении. Нерасхождение же во II делении, по-видимому, цитологически обнаружить невозможно. Отставания хромосом в ана- и телофазе могут быть количественно оценены в I и II делении мейоза, как уже сделано для митоза [46].

Генетические методы. Эти методы основаны на обнаружении особей, необычных для данного типа скрещивания. В качестве примера рассмотрим некоторые методы обнаружения анеуплоидов у *D. melanogaster*.

При нерасхождении X-хромосом в оогенезе в потомстве самки, гомозиготной хотя бы по одной рецессивной мутации, например *white*, и нормального самца вместо красноглазых самок и белоглазых самцов появляются мухи, названные Бриджесом [7] «исключительными» — белоглазые самки XXY и красноглазые самцы XO. Исключительные самки XXY матроклинны — обе X-хромосомы они получили от матери; исключительные самцы XO — патроклинны (X-хромосому они получили от отца). Форбес [47] предложил использовать для той же цели меченную доминантным геном Y-хромосому самца ($sc \cdot Y^L$-хромосома, несущая нормальный аллель *yellow*).

Для обнаружения анеуплоидии по половым хромосомам, возникающей в сперматогенезе, можно использовать единственный известный ген Y-хромосомы — *bobbed*, как это, в частности, делал Гершензон [48]. Применение для количественной оценки частоты нерасхождения X- и Y-хромосом меченой sc^8Y-хромосомы оказалось неэффективным, так как Циммеринг и Вью [49] обнаружили большую частоту спонтанных и особенно индуцированных ионизирующими излучениями обменов между X- и коротким плечом $sc^8 \cdot$Y-хромосомы, дающих те же фенотипы, что и нерасхождение XY-хромосом. Анеуплоидию по половым хромосомам можно обнаружить также с помощью инверсии во второй хромосоме *brawn — Variegeted*, влияние которой на окраску глаз меняется в присутствии хотя бы одной лишней Y-хромосомы (XXY, XYY и т. д.) [50, 51].

Из анеуплоидов по аутосомам у *D. melanogaster* жизнеспособны лишь триплоиды гапло-4. Их можно обнаружить, скрещивая нормальных мух с мухами, четвертые

хромосомы которых мечены разными доминантными генами, например ci^D/ey^D [36]. Выбор маркеров в этом случае ограничен, однако, естественным условием проявления доминантной мутации в присутствии двух нормальных аллелей; необходимо также учитывать возможность, хотя и очень редкую, кроссинговера между этими генами у самки. По этому же принципу можно обнаружить и возникновение анеуплоидии по II и III хромосомам в сперматогенезе, скрещивая меченных соответствующими генами самцов с триплоидными самками [52; 53]; количественные оценки здесь, однако, могут быть лишь приблизительными.

Генетические принципы выявления анеуплоидных организмов, рассмотренные на примере *D. melanogaster*, применимы к другим организмам — различным видам дрозофил, кошке, мыши. У двух последних видов маркирующим признаком является окраска волос. Так, например, трехцветные коты имеют три половые хромосомы — XXY [19].

О частоте возникновения анеуплоидии обычно судят по частоте встречаемости анеуплоидных особей в потомстве нормальных родителей. В действительности же нередко частота анеуплоидов является искаженной оценкой частоты первичных событий — нерасхождения и потери хромосом. Анеуплоидная зародышевая клетка, проходя ряд последовательных стадий, может в большей или меньшей степени, чем нормальная, подвергаться элиминации. В оогенезе гипо- и гиперплоидные наборы с разной вероятностью могут принимать участие в образовании полярного тельца. Наконец, как упомянуто выше, анеуплоидные особи чаще, чем нормальные, элиминируются на разных стадиях эмбрионального развития. Хотя практически частоту большинства мутаций невозможно полностью оценивать, в отношении учета анеуплоидии это особенно важно подчеркнуть, так как при этом речь идет о довольно грубом нарушении генного баланса, что может отражаться на процессе созревания гамет, их способности к оплодотворению и на возможностях развития эмбриона.

К оценке частоты возникновения анеуплоидии можно подойти ближе при условии дифференциального рассмотрения частоты анеуплоидов на разных стадиях развития. Приведем пример из работы по оценке частоты спонтанного нерасхождения половых хромосом у человека [54]. Известно, что если принять все диагностируемые беременности за 100%, то около 10 из них заканчиваются спонтанными абортами, 2—3 — мертворождениями и 87% — рождением живых детей. Частота анеуплоидов по половым хромосомам среди спонтанноабортированных эмбрионов и мертворожденных детей составляет 3, а среди новорожденных — 0,2%. Таким образом, частота нерасхождения, а точнее, частота анеуплоидных зигот будет равна:

$$\frac{(10\cdot 3)+(3\cdot 3)+(87\cdot 0{,}2)}{100}=0{,}5\%.$$

Если бы можно было сделать дифференциальные поправки на более частую элиминацию (или, наоборот, на повышенную выживаемость) анеуплоидных гамет, на их повышенную или пониженную способность к оплодотворению, то можно было бы уже с достаточной точностью говорить о частоте анеуплоидных гамет.

Такой дифференциальный подход особенно важен при оценке частоты анеуплоидии в разных популяциях и при разных экспериментальных воздействиях, например радиационных, так как при этом может изменяться соотношение в гибели нормальных и анеуплоидных организмов на разных стадиях онтогенеза.

Поскольку в настоящее время нет ни одной работы, в которой было бы учтено, насколько наблюдаемая частота анеуплоидии не соответствует частоте первичных событий — нерасхождения и потери хромосом — в дальнейшем будем говорить не о частоте нерасхождения и потери хромосом, а только о частоте анеуплоидных особей (гипер- и гипоплоидных). При этом не будем обращать внимание на непринципиальные для данной общей сводки различия в методах вычисления частот, приводя всегда цифры, указываемые авторами.

ЧАСТОТА СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ АНЕУПЛОИДИИ

В популяциях встречаются анеуплоидные особи, одна часть которых возникла от нормальных родителей в результате первичного нерасхождения или потери хромосом, другая — произошла от нестерильных родителей-анеуплоидов в результате вторичного нерасхождения. При оценке частоты первично возникших анеуплоидов это следует иметь в виду. В экспериментальной же работе необходимо исключать возможность появления анеуплоидов за счет вторичного нерасхождения.

Частоты спонтанной анеуплоидии для ряда видов, у которых обнаружены анеуплоидные организмы, не определялись. Наиболее подробные количественные данные получены для *D. melanogaster*, некоторых других видов дрозофилы, мыши и человека.

У дрозофилы оценивалась, как правило, частота анеуплоидии, возникающей в оогенезе. Обобщая многочисленные данные [15, 29, 55—57 и др.], можно прийти к выводу, что частота анеуплоидии по Х-хромосоме и самок *D. melanogaster* в разных

линиях колеблется от 0,02 до нескольких процентов. При этом всегда число гипоплоидов (самцов XO) существенно превышает число гиперплоидов (самок XXY).

Частота возникновения анеуплоидии в сперматогенезе изучалась лишь в единичных работах. Именно поэтому сравнить частоты анеуплоидий, возникающих у самцов и самок с одинаковым генотипом, пока не представляется возможным. В одном опыте (к сожалению, была использована не гомозиготная линия) сравнивали частоты возникновения анеуплоидии в ово- и сперматогенезе [51]. Автор указывает, что спермии XY образуются с частотой 1/9400, YY — 1/24 600; частота яиц XX равна 1/2300, яиц O — 1/960.

Рапопорт [36], учитывая нерасхождение по IV хромосоме у самок, нашел частоту мух трипло-4, равной 0,04%. Фрост [53], скрещивая диплоидных самцов с триплоидными самками, получил следующие примерные оценки частоты трисомий по разным парам хромосом у самцов: XY — 0,063; по II паре — 0,03%; по III паре частота ниже, чем по второй.

У разных линий мышей моносомики по половым хромосомам рождаются в среднем с частотой 1%, а особи XXY как следствие нерасхождения у самцов — с 0,02%, т. е. частота спонтанной анеуплоидии у мышей того же порядка величин, как и у дрозофилы [23, 58].

Что касается частоты хромосомных болезней у человека, то имеются данные лишь о некоторых из них по новорожденным. Как мы видели выше, о частоте нерасхождения хромосом в мейозе при этом можно судить только косвенно и осторожно. Наибольший материал собран по трисомии 21 (болезнь Дауна) и аномалиям в системе половых хромосом. Частота болезни Дауна среди новорожденных в разных странах колеблется от 1/500 до 1/900, в среднем принимается величина 1/600—1/700 [59—62]. Синдром Клайнфельтера (XXY) у новорожденных мальчиков встречается в среднем с частотой 1/500 [54, 63, 64 и др.]. Частота трипло-X у человека более варьирует, чем частота XXY. Наибольший материал собран Маклином с соавторами [64], которые определяют частоту этого вида трисомии примерно 1/800. Анеуплоиды XO встречаются значительно реже, не чаще, чем 1/4000 девочек. Ориентировочно можно говорить о частоте трисомий 13—15 и 17—18. По мнению некоторых авторов [28, 38], эти частоты равны 1/1000—1/4000.

Довольно подробно изучалось влияние генотипа на частоту возникновения анеуплоидии. Как показано многими исследователями, частота анеуплоидии, как правило, специфична для определенной линии дрозофилы. Еще в конце 20-х годов Стёртевантом [65] была обнаружена мутация *claret* у *D. simulans*. Эта линия давала около 6% исключительных самок и до 50% исключительных самцов. Кроме того, у этих мух обнаружена высокая частота моносомиков по IV хромосоме, а также доминантных леталей и гинандроморфов. Подобная же мутация — *claret-nondisjunctional* — обнаружена у *D. melanogaster* [66]. Гоуэн [57] описал ген, подавляющий в гомозиготном состоянии кроссинговер и резко повышающий частоту образования анеуплоидных яйцеклеток. Шпилер [67] детально проанализировал две линии *D. melanogaster* с высокой частотой образования анеуплоидных гамет у самок. Оказалось, что в одной из них (*maroon-like*) высокая частота потери X-хромосомы обусловлена рецессивным геном, локализованным в X-хромосоме, при множественности супрессоров. В другой линии (*rosy*) высокая частота спонтанного нерасхождения связана с рецессивными генами, локализованными в аутосомах.

Стертевант и Бидл [39] подробно исследовали частоту нерасхождения X-хромосом у самок *D. melanogaster* при наличии разных инверсий в одной из X-хромосом; в ряде случаев при этом было получено существенное повышение частоты XO-самцов и практически не изменялась частота XXY-самок. Гершензон [48], изучая распределение половых хромосом у самцов, X-хромосома которых ($sc^4 \cdot sc^8$) содержит крупную делецию в гетерохроматической области, обнаружил высокую частоту образования анеуплоидных гамет, особенно гипоплоидных, что связано, по-видимому, с потерей половых хромосом. Позже его наблюдения были подтверждены [40].

Частота возникновения анеуплоидных гамет резко увеличивается (до нескольких процентов), когда наряду с гетерозиготной инверсией в X-хромосоме инверсию содержит и одна из крупных аутосом [53, 68, 69]. Интерхромосомный эффект воспроизводится очень четко, но вместе с тем труден для интерпретации; Купер с соавторами [68] предложили гипотезу, объясняющую эти результаты конъюгацией негомологичных хромосом и вследствие этого их неслучайным распределением в мейозе.

О влиянии генотипа на частоту спонтанного возникновения анеуплоидов по половым хромосомам у мышей данные менее определенны. Колебания частот моносомиков XO в разных линиях довольно велики: от 0,1 до 1,7%. Что же касается самцов XXY, то из-за их редкого появления (1/5000) собрать материал по разным линиям не удалось.

О зависимости частоты анеуплоидии от генотипа можно говорить в какой-то мере и по отношению к человеку. Речь идет о наблюдениях, касающихся семейного

предрасположения к нерасхождению хромосом. Розенкрантц с соавторами [70] описывает две семьи. В одной родились двуяйцевые близнецы — мальчики: один- с трисомией 21, другой — XXY, а позже — девочка XO. Хехт с соавторами [71] изучили 60 семей с трисомией 13—15, из них в четырех оказались еще и другие трисомики. Подобных случаев у человека описано уже много. Возможными причинами неслучайного появления множественных трисомий, как об этом пишут авторы, могут быть аутоиммунизация, вирусы, гены, контролирующие поведение хромосом, и структурные перестройки хромосом. Наиболее вероятными являются два последних предположения, для которых есть, как мы видели выше, экспериментальные доказательства на дрозофиле.

Частота спонтанной анеуплоидии у человека зависит от возраста матери [59, 60]. Наибольший материал имеется по трисомии 21, хорошо клинически диагностируемой. Данные о частоте болезни Дауна были собраны до открытия ее хромосомной природы. Вероятность рождения ребенка с болезнью Дауна особенно повышается у матерей после 35 лет. В определенной степени о связи частоты трисомий с возрастом матерей можно говорить и в отношении других хромосом (половых, 13—15, 17—18). Однако здесь нет такой четкой связи. Следует заметить, что зависимость частоты возникновения разных трисомий от возраста матери не анализировалась. Интересно, что возраст самки дрозофилы не влияет на частоту появления исключительных мух в ее потомстве [51, 53, 72, 73].

Влияние вирусов, антигенов, токсинов и других биологических факторов на частоту возникновения анеуплоидии наименее исследовано. Этот вопрос сейчас рассматривается, но, пожалуй, ограничивается именно обсуждением, а не конкретными экспериментами или наблюдениями. В частности, появилось несколько работ, в которых предполагается наличие связи между аутоантителами, вирусными инфекциями и хромосомными болезнями человека [62, 74, 75]. Однако эти факторы могут быть не причиной возникновения анеуплоидии в мейозе, а сопутствующим явлением или общим следствием воздействия какого-либо внешнего фактора.

Химические вещества как факторы, индуцирующие анеуплоидию, систематически не изучались. Есть лишь отрывочные сведения об увеличении частоты анеуплоидии у дрозофилы при воздействии уксусной кислотой [76], аценафтеном [77], колхицином [78], бензпиреном [79] и углекислым газом [80].

Из физических факторов, вызывающих анеуплоидию, известны в основном ионизирующие излучения. Есть лишь несколько работ по влиянию температуры на нерасхождение и потерю хромосом, но определенных выводов сделать нельзя. В опытах Тихомировой [81] температурное воздействие (37° С в течение 8 час.) не изменяло частоты появления XXY-самок в потомстве, но увеличивало частоту появления XO-самцов. Циммеринг [82] получил значительно бо́льшую частоту потери Y-хромосомы у самцов с X-хромосомой sc^4—sc^8 при 26° по сравнению с 18° С.

Впервые увеличение частоты анеуплоидов под влиянием ионизирующих излучений наблюдал Мейвор [55, 83] при рентгеновском облучении самок *D. melanogaster*. Уже в его первых работах были поставлены вопросы о зависимости радиационно-индуцированного процесса нерасхождения хромосом от дозы и мощности облучения, стадии клетки. Мейвор [84] показал, что ионизирующие излучения эффективны лишь при облучении непосредственно яичников.

При облучении яиц и личинок разных возрастов не удается получить увеличения выхода исключительных мух в потомстве [81, 85]. Эффект появляется только со стадии куколки; это объясняется, по-видимому, тем, что только с этого времени начинается формирование ооцитов.

При облучении самок дрозофилы наблюдается зависимость частоты появления анеуплоидных особей от возраста облученных мух. В работах Паттерсона [72] и Учиды [73] показано увеличение суммарной частоты особей XXY и XO с возрастом облученных самок. Однако выделение класса XXY не дает никакой информации. Так, в опытах Учиды на 15 временных точек примерно из 80 000 мух получено лишь 17 исключительных самок.

Лобашевым и Евтюшкиным [85] была изучена зависимость частоты возникновения анеуплоидии от стадии гаметогенеза в момент облучения. Максимальная частота анеуплоидов была отмечена в первые дни после облучения, а затем она, постепенно снижаясь, достигала контроля к 6—9 дню.

Зависимость частоты нерасхождения X-хромосом у самок дрозофилы от дозы рентгеновских лучей исследовал Евтюшкин [86]. Траутом [87] недавно были представлены наиболее подробные данные; он применял рентгеновские лучи в дозах от 500 до 5000 *р*. Кривые выхода самок XXY оказались крайне сложными (при подборе для их описания полинома существенны члены 7- и 9-й степени), а поэтому практически необъяснимыми. Автор говорит о сложности реакции, а изменение наклона кривой (выраженное плато) объясняет одной из двух возможностей: 1) разной радиочувствительностью ооцитов; 2) корреляцией между нерасхождением хро-

мосом и доминантными леталями, т. е. устранением вместе с доминантными леталями особенно чувствительных к нерасхождению хромосом ооцитов. С увеличением дозы растет отношение особей XO : XXY, что автор связывает с разломами X-хромосом и их элиминацией. Количественные оценки радиационно-индуцированного нерасхождения у самцов дрозофилы нельзя считать правомерными, поскольку при использованной методике вместе с XY-нерасхождением учитывали хромосомные обмены, обусловливающие до 80% эффекта [49].

Низкая частота появления гиперплоидных особей даже при облучении большими дозами ионизирующих излучений [87] обусловила, по-видимому, отсутствие систематических исследований о влиянии мощности дозы и линейной плотности ионизации на этот процесс. Во всяком случае, в условиях опытов Тихомировой [88] разниц в частотах гиперплоидных самок найдено не было.

Вся сумма имеющихся в литературе данных свидетельствует в пользу того, что при воздействии ионизирующими излучениями исключительные самцы XO возникают в основном вследствие хромосомных аберраций с последующей элиминацией поврежденной хромосомы. Это согласуется с гораздо большей частотой появления XO-самцов по сравнению с XXY-самками; примерно квадратичной зависимостью эффекта от дозы [87, 89, 90]; результатами опытов с кольцевой X-хромосомой и с модификацией частоты XO-самцов дополнительным кратковременным температурным воздействием [81, 91].

О частоте радиационно-индуцированной анеуплоидии у млекопитающих можно судить лишь на основании данных, полученных на мышах. Рассел и Сайлорс [58] провели несколько работ на мышах, учитывая особей XO. При рентгеновском облучении самцов в дозе 600 *р* частота самок XO в их потомстве увеличивалась в 10 раз.

Что касается связи облучения человека и рождения детей с хромосомными болезнями, то данные разных авторов по этому вопросу противоречивы. Рядом авторов установлено [92, 93], что среди матерей, родивших детей с болезнью Дауна, чаще встречаются лица, подвергавшиеся многократным рентгеновским процедурам. В других работах такой связи не найдено.

В целом можно отметить, что, несмотря на давность изучения частоты спонтанной и индуцированной анеуплоидии, до сих пор нет хороших количественных оценок, основанных на достаточно большом материале. К настоящему времени мы имеем лишь предварительные качественные представления.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕРАСХОЖДЕНИЯ ХРОМОСОМ

Механизмы, обусловливающие нерасхождение и потерю хромосом, могут быть в принципе и общими, и разными. В первом приближении, как это делал Бриджес [29], можно допустить наличие одного механизма и рассматривать преобладание частоты гипоплоидных гамет над гиперплоидными у дрозофилы как предельный вариант, при котором оба гомолога задерживаются в экваториальной плоскости, не доходят ни до одного из полюсов и резорбируются в цитоплазме. С другой стороны, при радиационно-индуцированной анеуплоидии преобладание гипоплоидных гамет, по-видимому, связано с хромосомными аберрациями.

Рассмотрим возможные механизмы нерасхождения хромосом. Известно, что для нормального расхождения хромосом в мейозе необходимо:

1) нормальное протекание процесса конъюгации — своевременная правильная конъюгация достаточной силы со снижением сил аттракции к моменту расхождения;

2) наличие сил, способствующих расхождению хромосом к полюсам, независимо от того, будут ли они исходить из полюсов веретена или из центромеры и других участков хромосомы;

3) нормальная вязкость среды, не мешающая продвижению хромосом к полюсам;

4) правильная временная последовательность событий мейоза (своевременное образование веретена, деление центромеры и т. д.). Нарушение любого из этих этапов может привести к нерасхождению хромосом.

В отсутствие или при ослаблении конъюгации хромосом не образуется тетрада, следствием чего может быть неправильное расхождение хромосом к полюсам. Именно так объясняют механизм нерасхождения некоторые авторы [39]. При правильности этой гипотезы должно наблюдаться снижение частоты кроссинговера между неразошедшимися X-хромосомами. В экспериментах получены, однако, не соответствующие этой гипотезе результаты: при уменьшении частоты одиночного кроссинговера значительно увеличены частоты двойного и тройного [96]. Нерасхождение может быть связано также с сохранением силы аттракции конъюгирующих хромосом, в результате чего силы, растягивающие хромосомы к полюсам, оказываются недостаточными. Бриджес [7] писал о возможной механической связи X-хромосом при их выходе из стадии стрепсинемы. По-видимому, близко к этому объяснение Рапопорта [36], считающего «слипание» хромосом причиной их радиационно-инду-

цированного нерасхождения. О том, что по крайней мере не все случаи нерасхождения хромосом определяются нарушением конъюгации, свидетельствует существование нерасхождения в митозе, где нет конъюгации хромосом.

Генетический и цитологический анализы мутации *claret* у *D. simulans* [15, 97] и аналогичной мутации *claret-nondisjunctional* у *D. melanogaster* [98] приводят к заключению о возможном нарушении аппарата веретена в нерасхождении хромосом. С изменением свойств центромеры и вязкости цитоплазмы связывают нерасхождение хромосом другие авторы [76, 99].

Мериам и Фрост [96] полагают, что причиной нерасхождения могут быть временные несоответствия в течение мейоза: запаздывание конъюгации или деления центромеры или их преждевременность.

О механизмах нерасхождения хромосом можно говорить и в другом плане: зависит ли вероятность нерасхождения одной пары гомологов от нерасхождения другой пары в той же клетке? Ряд наблюдений, указывающих на неслучайное распределение хромосом в мейозе, по крайней мере в некоторых случаях [100], позволяет предполагать существование такой зависимости. Это же подтверждается и данными о большей частоте двойных трисомий у человека, чем следовало бы ожидать на основании случайного совпадения этих событий [70].

Для анализа механизмов нерасхождения хромосом важно решение еще двух вопросов: 1) всегда ли нерасхождение происходит в мейозе или оно может также иметь место в предмейотических делениях; 2) происходит ли нерасхождение хромосом в редукционном или эквационном делении. Из имеющихся данных можно лишь заключить, что у самок дрозофилы нерасхождение, по-видимому, мейотическое и, как правило, если не всегда, происходит в редукционном делении [96].

Таким образом, в настоящее время еще недостаточно экспериментальных данных для оценки роли возможных нарушений механизма нормального расхождения хромосом как причины анеуплоидии. Вероятно, нет единственного механизма нерасхождения хромосом, а возможен целый ряд искажений нормального процесса распределения хромосом, зависящий при индуцированном нерасхождении и от природы действующего фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вряд ли может вызывать сомнение важность проблемы анеуплоидии и необходимость ее разработки. Помимо того, что эта проблема, безусловно, является теоретической основой изучения хромосомных болезней человека, при ее разработке затрагивается целый ряд общебиологических закономерностей. По-видимому, именно этим обстоятельством можно объяснить длительный интерес к проблеме анеуплоидии. Так, используя анеуплоидные особи, можно изучать эффект дозы гена, влияние измененного числа определенных хромосом на онтогенез, идентифицировать группы сцепления. Накопление экспериментальных данных по анализу нерасхождения хромосом будет способствовать пониманию совершенно неясных в настоящее время механизмов нормально протекающих мейоза и митоза. С анеуплоидией как одним из видов геномных мутаций могут быть связаны некоторые моменты эволюционного процесса. Изучение индуцированной анеуплоидии позволит более детально выяснить природу взаимодействия индуцирующих факторов с клетками.

Как показывают данные литературы, анеуплоидия широко распространена у животных и человека. У многих видов из разных систематических единиц обнаружены гипо- и гиперплоиды как по половым хромосомам, так и по аутосомам. Вместе с тем следует отметить, что пока не представляется возможным говорить о различиях в распространенности анеуплоидии в разных систематических единицах.

Индивидуальное развитие анеуплоидов, как правило, существенно отличается от развития нормальных особей. В большинстве случаев жизнеспособность анеуплоидных организмов понижена. В связи с этим трудно оценивать частоту первичных событий (нерасхождения и потери хромосом), происходящих в мейозе, по частоте анеуплоидных особей.

Оценки частот спонтанной и индуцированной анеуплоидии получены для дрозофилы, мыши и человека. У изученных видов частота анеуплоидии колеблется в довольно широких пределах в зависимости от генотипа и иногда от возраста. Анеуплоидия может быть индуцирована химическими и физическими факторами. О влиянии биологических факторов (вирусов, антигенов, токсинов и т. п.) на возникновение анеуплоидии ничего определенного сказать нельзя. Наиболее подробно изучено влияние ионизирующих излучений на возникновение анеуплоидии. Однако даже и в этом случае нет еще исчерпывающих количественных данных по таким вопросам, как зависимость эффекта от дозы, мощности и вида излучений и др. Пока можно говорить лишь о предварительных качественных представлениях.

Анализ литературы показывает, что анеуплоидия в мейозе у животных и человека возникает за счет двух событий — нерасхождения и потери хромосом. По-ви-

димому, имеется несколько механизмов нерасхождения хромосом: нарушение конъюгации, ошибки в образовании веретена или поражение центромеры, повышение вязкости цитоплазмы, нарушение временной последовательности событий мейоза.

Несмотря на длительность изучения проблемы анеуплоидии, по многим ее разделам получены лишь ориентировочные данные. Это можно объяснить тем, что изучение анеуплоидии требовало, с одной стороны, накопления сведений по смежным проблемам (механизмы мейоза, феногенетика и др.) и, с другой — тщательно отработанных методик, пригодных для количественной работы. Успех дальнейшей разработки проблемы будет, по-видимому, определяться расширением экспериментальных исследований как спонтанной, так и индуцированной физическими, химическими и биологическими факторами анеуплоидии, вовлечением в круг исследований новых объектов, совершенствованием методик, позволяющих регистрировать анеуплоидные организмы на разных стадиях онтогенеза.

Авторы выражают искреннюю признательность Н. В. Тимофееву-Ресовскому и В. И. Иванову за полезные советы и обсуждение настоящей работы.

Поступила в редакцию
6 июня 1966 г.

Литература

1. A. Levan, A. Mützing. Terminology of chromosome numbers. Portugaliae Acta Biologica, serie A, 7, № 1—2, 1, 1963.
2. М. Е. Лобашев. Генетика. Л., Изд-во Ленингр. ун-та, 1963, стр. 282.
3. А. Мюнтцинг. Генетические исследования. М., Изд-во иностр. лит., 1963, стр. 345.
4. G. Yerganian, R. Kato, M. J. Leonard, H. J. Gagnon, L. A. Grodzins. Sex chromosomes in malignancy, transplantability of growths and aberrant sex determination. Symp. Fund. Cancer Res., Huston, 14, 49, 1960.
5. I. S. Hauschka. The chromosomes in ontogeny and oncogeny. Cancer Res., 21, № 8, 1, 1961.
6. C. B. Bridges. Non-disjunction of the sex chromosomes of *Drosophila*. J. Exptl. Zool., 15, № 4, 587, 1913.
7. C. B. Bridges. Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity. Genetics, 1, 1, 1916.
8. A. F. Blakeslee. New Jimson weeds from old chromosomes. J. Heredity, 25, № 3, 79, 1934.
9. Ф. Эллиот. Селекция растений и цитогенетика. М., Изд-во иностр. лит., 1961, стр. 212.
10. D. Moriwaki. A probable case of equational non-disjunction in *Drosophila ananassae*. Cytologia, 9, 347, 1938.
11. J. D. Krivshenko. Erforschung der primären und secundären Nichttrennung der Geschlechtschromosomen bei *D. buscki*. Acad. Sci. Ukr. SSR, Inst. Zool., Memoirs on Genetics, № 4—5, 217, 1941.
12. N. W. Timofeeff-Ressovsky. Zur Genetik der *Drosophila funebris*. I. Geschlechtsgebundene Vererbung. Arch. Entwicklgsmech., 124, № 1, 154, 1931.
13. W. P. Spencer. Primary non-disjunction in *D. hydei*. Ohio J. Sci., 30, 221, 1930.
14. S. L. Frolowa. Ein Fall des «Non-Disjunction» bei *D. phalerata*. Meig. Ztschr. Zellforsch., 10, 214, 1929.
15. A. H. Sturtevant. The genetics of *Drosophila simulans*. Carnegie Inst. Wash. Publ., № 399, 1, 1929.
16. M. Demerec, J. G. Farrow. Non-disjunction of the X-chromosome in *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci., 16, № 11, 707, 1930.
17. R. C. Lancefield, C. W. Metz. Non-disjunction and the chromosome relationships of *D. willistoni*. Proc. Nat. Acad Sci., 7, № 8, 225, 1921.
18. G. Frankhauser, R. R. Humphrey. The origin of spontaneous heteroploids in the progeny of diploid, triploid, and tetraploid axolotl females. J. Exptl. Zool., 142, № 1—3, 379, 1959.
19. H. C. Thuline, D. E. Norby. Spontaneous occurrence of chromosome abnormality in cats. Science, 134, № 3478, 554, 1961.
20. W. L. Russell, L. B. Russell, J. S. Gower. Exceptional inheritance of a sex-linked gene in the mouse explained on the basis that the XO sex-chromosome constitution is female. Proc. Nat. Acad. Sci., 45, № 4, 554, 1959.
21. L. B. Russell, W. L. Russell. Genetic analysis of spontaneous nondisjunction involving chromosome 2 of the mouse. J. Cellular and Compar. Physiol.. 56, Suppl. 1, 169, 1960.
22. B. M. Cattanach. XXY mice. Genet. Res., 2, 156, 1961.
23. L. B. Russell, E. H. Y. Chu. An XXY male in the mouse. Proc. Nat. Acad. Sci., 47, № 4, 571, 1961.

24. B. M. Cattanach. Autosomal trisomy in the mouse. Cytogenetics, 3, № 2—3, 159, 1964.
25. A. B. Griffen, M. C. Bunker. Three cases of trisomy in the mouse. Proc. Nat. Acad. Sci., 52, № 5, 1194, 1964.
26. C. D. Scott, P. W. Gregory. An XXY trisomic in an intersex of *Bos taurus*. Genetics, 52, № 2, pt. 2, 473, 1965.
27. R. R. Eggen. Cytogenetics. Review of recent advances in a new field of clinical pathology. Amer. J. Clin. Pathol., 39, № 1, 3, 1963.
28. R. Turpin, J. Lejeune. Les chromosomes humains (caryotype normal et variations pathologiques). Paris, Gauthier-Villars, 1965.
29. T. H. Morgan, C. B. Bridges, A. H. Sturtevant. The genetics of *Drosophila*. Bibliographia Genetica, 2, 1, 1925.
30. J. W. Gowen, Genetic non-disjunctional forms in *Drosophila*. Amer. Naturalist, 65, № 698, 193, 1931.
31. K. W. Cooper. Phenotypic effects of Y-chromosome hyperploidy in *D. melanogaster* and their relation to variegation Genetics, 41, № 2, 242, 1956.
32. B. Hall. Delayed ontogenesis in human trisomy syndromes. Hereditas, 52, № 3, 334, 1965.
33. Th. Dobzhansky. Time of development of the different sexual forms in *Drosophila melanogaster*. Biol. Bull., 59, 1, 128, 1930.
34. D. H. Carr. Chromosome studies in spontaneous abortions. Obster. and Gynecol., 26, № 3, 308, 1965.
35. Fr. Twiesselmann, E. Defrise-Gussenhoven, A. Leguebe. Incidence on genetics of mechanism of segregation and disjunction at meiosis in man. Nature, 196, № 4860, 1232, 1962.
36. И. А. Рапопорт. Нерасхождение четвертых и Х-хромосом *Drosophila melanogaster* под влиянием лучей Рентгена. Биол. ж., 7, № 3, 661, 1938.
37. Н. П. Бочков, М. М. Антощина, Н. С. Стонова. Аномалии по половым хромосомам у умерших и мертворожденных детей. Цитология, 8, № 2, 215, 1966.
38. D. W. Smith. Autosomal abnormalities. Amer. J. Obster. and Gynaecol., 90, № 7, pt. 2, 1055, 1964.
39. A. H. Sturtevant, G. W. Beadle. The relations of inversions in the X-chromosome of *D. melanogaster* to crossing over and disjunction. Genetics, 21, 554, 1936.
40. L. Sandler, G. Braver. The meiotic loss of unpaired chromosomes in *Drosophila melanogaster*. Genetics, 39, № 3, 365, 1954.
41. K. Patau. The origin of chromosomal abnormalities. Semaine hopitaux. Pathol. et biol., 11, № 21—22, 1163, 1963.
42. Е. Е. Погосянц, Г. М. Платонова. Основы современных методик приготовления препаратов для изучения хромосом в соматических клетках млекопитающих и человека. Лабор. дело, № 9, 3, 1963.
43. M. A. Ferguson-Smith. The techniques of human cytogenetics. Amer. J. Obstetr. and Gynecol., 90, № 7, pt. 2, 1035, 1964.
44. А. А. Прокофьева-Бельговская. Хромосомные заболевания человека. Нарушения в системе половых хромосом. Цитология, 5, № 5, 487, 1963.
45. А. М. Пономаренко. Методы исследования и диагностическое значение полового хроматина. Цитология, 6, № 1, 121, 1964.
46. Н. П. Бочков, В. М. Козлов, А. В. Севанькаев, М. М. Антощина. Хромосомные аберрации и отставание хромосом в клетках человека in vivo и in vitro. Бюл. экспер. биол. и мед., 1967.
47. C. Forbes. The effect of heterozygous inversions on primary nondisjunction in *Drosophila melanogaster*. Genetics, 47, 1301, 1962.
48. С. М. Гершензон. Новые данные о генетически инертном участке Х-хромосомы *Drosophila melanogaster*. Биол. ж., 2, № 2—3, 145, 1933.
49. S. Zimmering, C. K. Wu. Meiotic X — Y exchange and non-disjunction induced by irradiation in the *Drosophila* male. Genetics, 50, № 4, 633, 1964.
50. R. F. Grell. Non-random assortment of non-homologous chromosomes in *Drosophila melanogaster*. Genetics, 44, № 3, pt. 2, 421, 1959.
51. P. Kelsall. Non-disjunction and maternal age in *D. melanogaster*. Genet. Res., 4, № 2, 284, 1963.
52. C. Stern. On the occurrence of translocations and autosomal non-disjunction in *Drosophila melanogaster*. Proc. Nat. Acad. Sci., 20, № 1, 36, 1934.
53. J. N. Frost. Autosomal non-disjunction in males of *Drosophila melanogaster*. Genetics, 46, 39, 1961.
54. Н. П. Бочков, М. М. Антощина, А. Г. Буланов, А. В. Севанькаев, Р. А. Хлестова. Частота спонтанного нерасхождения половых хромосом у человека. Вестн. АМН СССР, № 9, 37, 1965.
55. J. W. Mavor. The production of non-disjunction by X-rays. J. Exptl Zool., 39, 381, 1924.

56. C. Stern. Ein genetischer und zytologischer Beweis für Vererbung in Y-chromosom bei *Drosophila melanogaster*. Ztschr. ind. Abstgs.— u. Vererbgsl., **44**, 188, 1927.
57. J. W. Gowen. On the mechanism of chromosome behavior in male and female *Drosophila*. Proc. Nat. Acad. Sci., **14**, № 6, 475, 1928.
58. L. B. Russell, C. L. Saylors. Factors causing a high frequency of mice having the XO sex-chromosome constitution. Science, **131**, № 3409, 1321, 1960.
59. L. S. Penrose. Mongolism. Brit. Med. Bull., **17**, № 3, 184, 1961.
60. Е. Ф. Давиденкова, И. И. Штильбанс, А. М. Годинова, Е. А. Савельева-Васильева, Д. К. Верлинская. Роль патологии материнского организма в болезни Дауна. Ж. невропат. и психиатр., **63**, № 7, 1052, 1963.
61. H. Cohen, A. M. Lilienfeld, A. T. Sigler. Some epidemiological aspects of mongolism: a review. Amer. J. Public Health, **53**, № 2, 223, 1963.
62. A. Stoller, R. D. Collmann. Virus aetiology for Down's syndrome (mongolism). Nature, **208**, № 5013, 903, 1965.
63. K. L. Moore. Sex reversal in newborn babies. Lancet, **1**, № 7066, 217, 1959.
64. N. Maclean, D. G. Harnden, W. M. Court Brown, J. Bond, D. J. Mantle. Sex- chromosome abnormalities in newborn babies. Lancet, **1**, № 7328, 286, 1964.
65. A. H. Sturtevant. The claret mutant type of *Drosophila simulans*: a study of chromosome elimination and cell lincage. Z. wiss. Zool., **135**, № 3—4, 325, 1929.
66. E. B. Lewis, W. Gencarella. Claret and non-disjunction in *Drosophila melanogaster*. Genetics, **37**, 600, 1952
67. R. A. Spieler. Genic control of chromosome loss and nondisjunction in *Drosophila melanogaster*. Genetics, 48, 73, 1963.
68. K. W. Cooper, S. Zimmering, J. D. Krivshenko. Interchromosomal effects and segregation. Proc. Nat. Acad. Sci., **41**, 911, 1955.
69. P. Roberts. Interchromosomal effects and the relation between crossing-over and non-disjunction. Genetics, **47**, 980, 1962.
70. W. Rosenkrantz, W. Falk, A. Pichler, H. Wascher. Familiäres Vorkommen von Chromosomenaberrationen. Helv. Paediatr. Acta, **19**, № 5, 444, 1964.
71. F. Hecht, J. C. Bryant, D. Gruber, P. L. Townes. The non-randomness of chromosomal abnormalities; association of trisomy 18 and Down's syndrome. New Engl. J. Med., **271**, № 21, 1081, 1964.
72. J. T. Patterson, W. Brewster, A. M. Winchester. Effects produced by aging and X-raying eggs of *Drosophila melanogaster*. J. Heredity, **23**, 325, 1932.
73. I. A. Uchida. The effect of maternal age and radiation on the rate of non-disjunction in *Drosophila melanogaster*. Canad. J. Genet. Cytol., **4**, 402, 1962.
74. Ph. J. Fialkow. Autoimmunity: a predisposing factor to chromosomal aberrations? Lancet, **1**, № 7331, 474, 1964.
75. A. Robinson, T. T. Puck. Sex chromatin in newborns: presumptive evidence for external factors in human non-disjunction. Science, **148**, № 3666, 83, 1965.
76. М. Е. Лобашев, Ф. А. Смирнов. К природе действия химических агентов на мутационный процесс у *Drosophila melanogaster*. I. Действие уксусной кислоты на non-disjunction и трансгенации у *D. melanogaster*. Докл. АН СССР, **2**, № 5, 307, 1934.
77. М. О. Цивин. Влияние аценафтена на нерасхождение половых хромосом *D. melanogaster*. Докл. АН СССР, **52**, № 4, 353, 1946.
78. G. V. Gelei, L. Csik. Die Wirkung des Colchicin auf den *Drosophila melanogaster*. Arb. ung. biol. Forsch Inst., **11**, 50, 1939.
79. Gy. Fábián, G. Matoltsy. Test of a cancerogenic substance in respect to the «non-disjunction» frequency of the X-chromosome in *Drosophila*. Nature, **158**, 911, 1946.
80. J. C. Mottram. The effect of carbon dioxide on the occurence of non-disjunction in *Drosophila*. J. Exptl Biol., **7**, № 4, 370, 1930.
81. М. М. Тихомирова. Исследование последействия рентгеновых лучей на первичное нерасхождение Х-хромосом. Тр. Моск. о-ва испыт. природы. Отд. биол., **7**, 198, 1963.
82. S. Zimmering. The effect of temperature on meiotic loss of the Y-chromosome in the male *Drosophila*. Genetics, **48**, № 1, 133, 1963.
83. J. W. Mavor. The production of non-disjunction by X-rays. Science, **55**, 292, 1922.
84. J. W. Mavor. The effect on crossing-over and non-disjunction of X-raying the anterior and posterior halves of *Drosophila* pupae. Genetics, **14**, 129, 1929.
85. М. Е. Лобашев, Я. В. Евтюшкин. Зависимость первичного нерасхождения Х-хромосом от возраста зачатковых клеток у *Drosophila melanogaster*. Тр. Ленингр. о-ва естествоиспыт., отд. зоол., **66**, № 3, 377, 1937.
86. Я. В. Евтюшкин. Зависимость первичного нерасхождения половых хромосом от дозы Х-лучей у *Drosophila melanogaster*. Тр. Ленингр. о-ва естествоиспыт., отд. зоол., **67**, № 4, 109, 1938.
87. H. Traut. The dose-dependence of X-chromosome loss and non-disjunction induced by X-rays in oocytes of *Drosophila melanogaster*. Mutat. Res., **1**, № 2, 157, 1964.

88. М. М. Тихомирова. Нерасхождение хромосом при действии рентгеновых лучей разной жесткости и мощности. Сб. Исследования по генетике, т. 2. Изд. Ленингр. ун-та, 1964, стр. 56.
89. M. Demerec, J. G. Farrow. Relation between the X-ray dosage and the frequency of primary non-disjunction of X-chromosomes in *Drosophila virilis*. Proc. Nat. Acad. Sci., **16**, № 11, 711, 1930.
90. G. Pontecorvo. The induction of chromosome losses in *Drosophila* sperm and their linear dependence on dosages of irradiation. J. Genet., **41**, № 2—3, 195, 1941.
91. М. М. Тихомирова. О механизме возникновения анеуплоидных гамет при действии X-лучей. Генетика, № 4, 63, 1965.
92. I. A. Uchida, E. J. Curtis. A possible association between maternal radiation and mongolism. Lancet, **2**, № 7204, 848, 1961.
93. A. T. Sigler, A. M. Lilienfeld, B. H. Cohen, J. E. Westlake. Radiation exposure in parents of children with mongolism (Down's syndrome). Bull. J. Hopkins Hosp., **117**, № 6, 374, 1965.
94. C. O. Carter, K. A. Evans, A. M. Stewart. Maternal radiation and Down's syndrome (mongolism). Lancet, **2**, № 7210, 1042, 1961.
95. W. J. Schull, J. V. Neel. Maternal radiation and mongolism. Lancet, **1**, № 7228, 537, 1962.
96. J. R. Merriam, J. N. Frost. Exchange and non-disjunction of the X-chromosomes in female *Drosophila melanogaster*. Genetics, **49**, № 1, 109, 1964.
97. H. Wald. Cytologic studies on the abnormal development of the eggs of the claret mutant type of *Drosophila simulans*. Genetics, **21**, № 3, 264, 1936.
98. D. G. Davis. Genetic control of chromosome behavior in *Drosophila:* claret-non-disjunctional. Blood, **24**, № 5, 648, 1964.
99. Н. Н. Соколов. Действие генов, влияющих на расхождение половых хромосом у *D. melanogaster*. Биол. ж., **3**, № 4, 703, 1934.
100. R. F. Grell. Chromosome pairing, crossing-over and segregation in *Drosophila melanogaster*. Nat. Cancer Inst. Monograph, **18**, 215, 1965.

ANEUPLOIDY IN ANIMALS AND MAN ORIGINATING IN MEIOSIS

N. P. BOCHKOV, N. W. GLOTOV

Institute of Medical Radiology. Academy of Medical Sciences of the USSR, Obninsk

Summary

The article comprises a survey of literature on aneuploidy originating in meiosis in animals and man. The distribution of sex-chromosome and autosome aneuploidy and its manifestation at different stages of ontogenesis are described. The sources of aneuploidy, such as the non-disjunction and loss of chromosomes, are discussed. The genetical and cytological methods of detecting the aneuploid individuals and the principles of calculation of the initial frequency of aneuploidy are considered with some detail. The data on spontaneous and induced aneuploidy are systematized, particularly on the radiation-induced aneuploidy in *Drosophila*. Some possible mechanisms of chromosome non-disjunction are briefly outlined. The problem of aneuploidy is considered by the authors as the theoretical basis for investigating the chromosome diseases in man; the insufficient knowledge on this problem is pointed out.