

УДК 591.147.8:575.224.22:539.1.047

**РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ СТРУКТУРНО РАЗНЫХ ГЕНОВ
Drosophila melanogaster. СООБЩЕНИЕ 9. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
И ЛОКУС-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
РАДИОМУТАБИЛЬНОСТИ СЦЕПЛЕННЫХ
С ПОЛОМ И АУТОСОМНЫХ ГЕНОВ**

© 2023 г. И. Д. Александров^{1,*}, М. В. Александрова¹, К. П. Афанасьева^{1,**},
А. Н. Русакович¹, Н. Е. Харченко¹

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

*E-mail: a38don@jinr.ru

**E-mail: afanasyeva@jinr.ru

Поступила в редакцию 27.12.2022 г.

После доработки 03.04.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

Представлены результаты широкомасштабных радиационных, генетических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований по изучению природы и частоты наследуемых мутаций двух сцепленных с полом и трех аутосомных генов *Drosophila melanogaster* после воздействия γ -излучения ^{60}Co и моноэнергетических реакторных нейтронов с $E_{\text{ср}} = 0.85$ МэВ. Установлены общие для пяти изученных генов и двух видов радиации закономерности в индукции пяти разных типов рецессивно наследуемых мутаций, которые можно объединить в два основных класса — класс хромосомных мутаций, так или иначе затрагивающих изучаемый ген (изменения, ведущие к стерильности мутантов F_1 , мультилокусные делеции, инверсионные или транслокационные разрывы хромосомы в районе локализации гена), и класс “точковых” мутаций гена со сложным спектром изменений ДНК, выявляемых ПЦР и секвенированием. В данном сообщении детально рассмотрены результаты классического генетического и цитогенетического анализа названных классов мутаций и проведена оценка частоты их индукции γ -излучением или нейтронами в расчете на локус на единицу дозы (1 Гр). Важным и неожиданным результатом проведенной оценки оказался тот факт, что частота “точковых” мутаций оказалась инвариантной (в среднем $1.15 \text{ E-}06/\text{локус/Гр}$) для изученных генов и видов радиации в отличие от хромосомных мутаций, где наблюдается выраженная локус-специфичность для отдельных типов мутаций. При этом нейтроны в два и более раза эффективнее γ -излучения в индукции этого класса мутаций. Существенно, что средняя частота индукции “точковых” мутаций коррелирует со средней длиной кДНК этих же генов (1.62 тыс. пар нуклеотидов), но не с их средним размером (6.07 т.п.н.), показывая, что мишенью для “точковых” мутаций является, очевидно, не вся ДНК гена, а лишь информационная часть его экзонов. Обсуждается зависимость частоты хромосомных мутаций того или иного типа от положения гена на хромосоме и в трехмерном пространстве генома.

Ключевые слова: нейтроны, γ -излучение, “точковые” и хромосомные мутации гена, зрелые спермии, дрозофила

DOI: 10.31857/S0869803123030037, **EDN:** XYJXLQ

В серии ранее опубликованных работ [1–16] нами были представлены результаты комплексного генетического, цитогенетического и молекулярного (ПЦР, секвенирование) анализа наследуемых рецессивных локус-специфических мутаций, индуцированных разными дозами (5–60 Гр) γ -излучения ^{60}Co и моноэнергетическими реакторными нейтронами с $E_{\text{ср}} = 0.85$ МэВ (2.5–20 Гр) в зрелых спермиях самцов дикой лабораторной линии D32 *Drosophila melanogaster*. Глав-

ной целью радиационно-генетических экспериментов, начатых под руководством Н.В. Тимофеева-Ресовского в Институте медицинской радиологии АМН СССР (г. Обнинск) во второй половине 60-х годов прошлого столетия, являлось выяснение вопроса о том, индуцируют ли ионизирующие излучения в генеративных клетках высших организмов наряду с хромосомными и независимые “точковые” мутации гена (Н. Muller’s [17] “true intragenic mutations”, или К. Luning’s [18]

“apparent gene mutations” или F. de Serres’s [19] “gene/point mutations”). Ретроспективный анализ имевшихся на то время данных по обсуждаемому вопросу показал их противоречивость.

В самом деле, с одной стороны, представление о свойстве ионизирующих излучений индуцировать наряду с разрывами/соединениями хромосом (хромосомные aberrации) и “точковые” мутации гена сформировалось в 30–50-х годах прошлого столетия при биофизическом анализе частоты индукции рецессивно наследуемых сцепленных с полом летальных и локус-специфических видимых мутаций у *Drosophila melanogaster* и мыши. При этом детальный анализ генетической природы таких мутаций, как правило, не проводился. Особенности их индукции (линейная зависимость частоты мутаций от дозы, отсутствие эффекта фракционирования, мощности дозы и зависимости от плотности ионизации в экспериментах с нейтронами) отличали их от закономерностей образования aberrаций хромосом и были ожидаемы в рамках теории “мишени” [20] и “принципа попадания” [21].

С другой стороны, имеющиеся в литературе независимые цитогенетические данные свидетельствовали о том, что значительная часть индуцированных рентгеновским излучением рецессивных сцепленных с полом летальных мутаций у *Drosophila melanogaster* представлена хромосомными изменениями разного типа, частота которых росла с дозой линейно [22]. Дополнительно, частота мелких (minute) хромосомных делеций, невидимых цитологически, но определяемых генетически, также линейно увеличивалась с ростом дозы [23]. К тому же нейтроны, как оказалось позже, более эффективны, чем рентгеновские лучи в индукции сцепленных с полом рецессивных летальных мутаций у *Drosophila melanogaster* [3, 24]. Поэтому вполне обоснованным было заключение S. Wolff [25] о том, что “многие радиационно-индуцированные истинные (true) генные мутации, которые были изучены, в реальности могут являться результатом разрыва и воссоединения хромосомы”. Следовательно, были все основания полагать, что лишь некоторая, и пока неясная, часть рецессивно наследуемых мутаций могла быть истинно “точковыми” мутациями гена, для определения которой требовались новые эксперименты, и в первую очередь, по анализу природы и частоты мутаций конкретного гена после действия разных доз излучений с низкой и высокой ЛПЭ. При этом, учитывая данные литературы о наличии заметных различий в радиомутабельности отдельных генов [26], представлялось важным провести исследование по анализу мутаций одновременно нескольких генов в одних условиях радиационно-генетического эксперимента, что открывало бы перспективу для понимания общих закономер-

ностей и локус-специфических особенностей при индукции наследуемых “точковых” мутаций гена.

МЕТОДОЛОГИЯ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологической основой проведенных нами радиационно-генетических экспериментов являлся сравнительный анализ (“анализ в параллельных рядах” по Г.М. Франку [27]), как наиболее плодотворный для выявления общего и особенного в реакциях биосистем на облучение. Следуя этой методологии, был проведен комплексный генетический и цитогенетический анализ природы γ - и нейтрон-индуцированных мутаций пяти разных генов с фенотипическим проявлением (рис. 1) для изучения вопроса, индуцируют ли γ -кванты и нейтроны “точковые” мутации гена. Два из них локализованы в теломерном (*yellow*: цитология 1A5; генетика 0.0) и несколько более проксимальном (*white*: цитология 3B6-C1.2 и генетика 1.5) районах X-хромосомы, а три – в аутосоме 2: гены *black* (цитология 34D1; генетика 49.0) и *vestigial* (цитология 49E1; генетика 67.0) локализованы почти в середине хромосом 2L и 2R соответственно, а ген *cinnabar* (цитология 43E16; генетика 57.0) – в прицентромерном районе хромосомы 2R (данные по FlyBase). Наряду с разным положением этих генов на хромосомах и, очевидно, в трехмерном пространстве генома облучаемых зрелых спермиев, они отличаются и размерами, которые варьируют от 2.27 (*cinnabar*) до 14.75 (*vestigial*) т.п.н. При этом, однако, размеры кодирующей части (CDS) их экзонов близко совпадают, равняясь в среднем 1.62 т.п.н. Перечисленные особенности положения и различия в размерах этих генов-мишеней позволяют в перспективе оценить роль этих варьирующих генетических параметров в детерминации характера и частоты регистрируемых мутаций.

Не останавливаясь на подробном описании проведенных в строго стандартных условиях радиационно-генетических экспериментов, в деталях, описанных ранее [1, 2, 16], здесь следует отметить наиболее важные и принципиальные этапы и методы изучения природы радиационно-индуцированных мутаций каждого гена, которые вели к идентификации “точковых” мутаций среди других локус-специфических изменений. Этими этапами и методами являлись:

1) получение мутантов F_1 путем скрещивания в течение суток облученного самца с пятью самками генотипа *Ins (1) sc⁸ +dl-49, y^{31d} sc⁵¹ sc⁸ w^a; b¹ cn¹ vg¹* (линия KL) и проведение генетического (гибридизация, тест на аллелизм, межallelльная комплементация, межгенная рекомбинация) и цитогенетического (на политенных хромосомах)

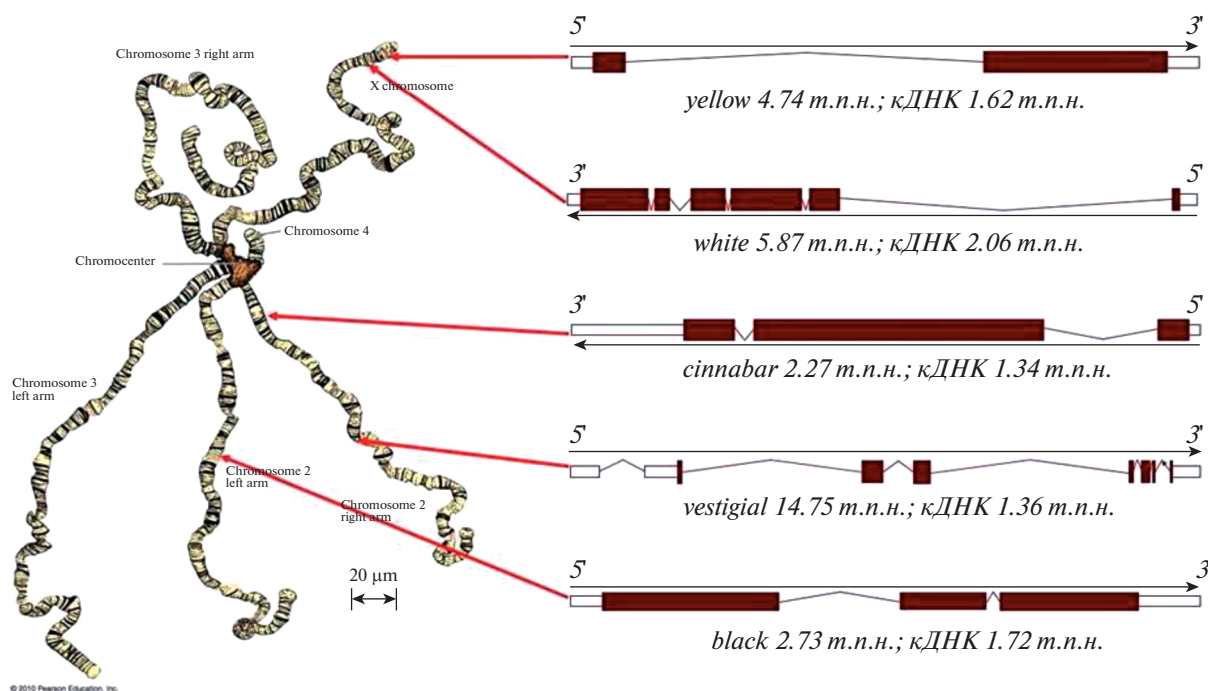


Рис. 1. Локализация двух сцепленных с полом (*yellow*, *white*) и трех аутосомных (*black*, *cinnabar*, *vestigial*) генов на политенных хромосомах соответственно X и 2 *Drosophila melanogaster*, радиационно-индуцированные локус-специфические мутации которых изучены. Схематично показана молекулярная структура генов (экзоны — темные блоки, интроны — ломаные линии), а также указаны размеры всего гена и его кодирующей ДНК в т.п.н.

Fig. 1. Localization of two sex-linked (*yellow*, *white*) and three autosomal (*black*, *cinnabar*, *vestigial*) genes on the polytene chromosomes X and 2, respectively, of *Drosophila melanogaster*, whose radiation-induced locus-specific mutations have been studied. The molecular structure of the genes is shown schematically (exons are dark blocks, introns are broken lines), and the sizes of the entire gene and its coding DNA (CDS) in kb are indicated.

анализа каждого мутанта с целью идентификации “точковых” мутаций гена среди его других возможных изменений;

2) проведение ПЦР-анализа предположительно “точковых” мутаций с целью установления внутригенных изменений, выявляемых этим методом;

3) секвенирование по Сенгеру ДНК “точковых” мутаций с разными изменениями, выявляемыми ПЦР (рис. 2). В данном сообщении будут рассмотрены и обсуждены главные результаты изучения природы мутаций пяти генов после действия γ -излучения и нейтронов, полученные на первом этапе их анализа. Обобщенные результаты молекулярного анализа, полученные на втором и третьем этапах проведенных исследований, будут рассмотрены в следующих наших сообщениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

По результатам классического генетического и цитогенетического анализа были идентифицированы мутанты с генетическими изменениями разного типа, которые оказались общими для изученных пяти генов и двух видов радиации. Среди

них наблюдались ненаследуемые генетические изменения, вызывающие доминантную стерильность мутантов F_1 , и рецессивно наследуемые изменения. Среди последних цитогенетически идентифицированы три типа изменений: мультилокусные делеции с потерей изучаемого гена; инверсии или транслокации с одним из разрывов в области изучаемого гена; и мутанты с цитологически нормальной структурой хромосомы в области изучаемого гена (рис. 2). Следовательно, по характеру выявленных генетических изменений локус-специфические мутанты, индуцированные излучениями с низкой и высокой ЛПЭ, можно разделить на два главных класса: 1) мутанты, у которых изменения гена тесно ассоциированы с хромосомными aberrациями (gene/structural mutations), и 2) мутанты с “точковыми” изменениями внутри гена (gene/point mutations).

Установленная и описанная нами ранее линейная зависимость частоты aberrационных и “точковых” мутаций изучаемых генов от дозы γ -излучения и нейтронов [3, 8, 10, 12, 13] позволяет оценить частоту индукции этих мутаций на локус на единицу дозы (1 Гр). С этой целью количество мутаций, выявленных после всех изученных доз γ -излучения (5, 10, 20 и 40, в сумме 75 Гр), мы

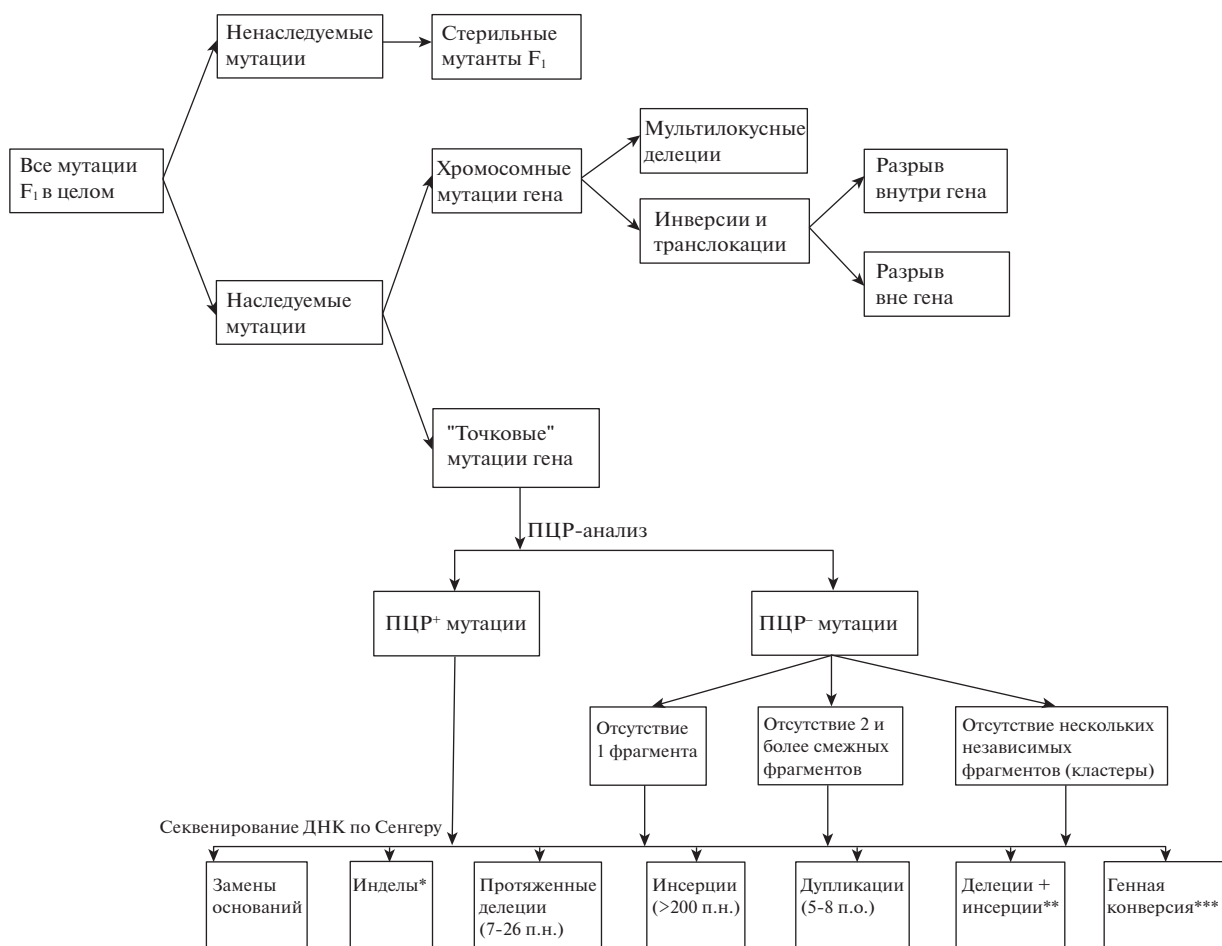


Рис. 2. Обобщенный спектр рецессивных локус-специфических мутаций для пяти генов (*yellow*, *white*, *black*, *cinnabar*, *vestigial*) и двух видов радиации (γ -излучение, нейтроны), возникающих в облученных зрелых спермиях самцов *Drosophila melanogaster*, изученных генетическими, цитогенетическими и молекулярными (ПЦР, секвенирование) методами.

* Инсерции/делеции 1–3 п.н.; ** — делеция какой-либо последовательности ДНК гена со вставкой другой последовательности; *** — замещение всего или части облученного отцовского гена интактным материнским.

Fig. 2. A generalized spectrum of recessive locus-specific mutations for five genes (*yellow*, *white*, *black*, *cinnabar*, *vestigial*) and two types of radiation (γ -rays, neutrons) arisen in irradiated mature spermatozoa of *Drosophila melanogaster* males and analyzed by genetic, cytogenetic and molecular (PCR, sequencing) methods.

*Insertions/deletions of 1–3 bp; ** — deletion of any DNA sequence of the gene with the rate of another sequence; *** — replacement of all or part of the irradiated paternal gene with an intact maternal one.

разделили на общее количество проанализированных потомков F_1 (дикие аллели генов) и на суммарную дозу облучения (75 Гр). Аналогичные расчеты были проведены для нейтронов (2.5, 5, 10 и 20, в сумме 37.5 Гр) и полученные результаты для обоих видов радиации представлены в табл. 1. Их анализ позволяет сравнительно оценить не только радиомутабельность разных изученных генов по отдельным типам генетических изменений, но и эффективность нейтронов в индукции этих изменений.

Хромосомные мутации гена

Стерильные мутанты F_1 . Как и в других работах [28], наблюдаемая нами доминантная сте-

рильность на первом этапе гибридизационного анализа *de novo* мутаций (т.е. скрещивание мутанта F_1 с имого из линии-балансера) означает неспособность таких мутантов дать потомство, и генетическая природа этого феномена остается неясной до сих пор. Однако полученные нами данные позволяют полагать, что в основе стерильности лежат индуцированные изменения не внутри гена, а на хромосомном уровне, поскольку 1) доминантная стерильность, как и рецессивная летальность, не свойственны мутациям изучаемых генов [1]; 2) в индукции стерильности, как и в случае наблюдаемых нами aberrаций хромосом (мультилокусные делеции, инверсии, транслокации), нейтроны заметно более эффективны (в 2.5 раза в среднем для пяти генов), чем γ -излу-

Таблица 1. Количество и частота γ - и нейтрон-индуцированных рецессивных мутаций разного типа у пяти генов *Drosophila melanogaster***Table 1.** Number and frequency of γ - and neutron-induced recessive mutations of various types in five *Drosophila melanogaster* genes

Мутации	Гены											
	<i>yellow</i>		<i>white</i>		<i>black</i>		<i>cinnabar</i>		<i>vestigial</i>		Все гены в целом	
	Виды радиации											
	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны
Число изученных +-аллелей F ₁	201989	135227	201989	135227	383986	261184	383986	261184	383986	261184	1555936	1054006
Все мутации F ₁	(23)* 1.52**	(12) 2.37	(56) 3.70	(33) 6.51	(55) 1.91	(46) 4.70	(70) 2.43	(48) 4.90	(104) 3.61	(73) 7.45	(308) 2.64	(212) 5.36
Хромосомные мутации												
Стерильные мутации F ₁	(5) 0.33	(2) 0.39	(10) 0.66	(14) 2.76	(18) 0.63	(17) 1.74	(29) 1.01	(18) 1.84	(54) 1.88	(46) 4.70	(116) 0.99	(97) 2.45.7
Мультилокус-ные делеции	(0) 0.20	(1) 0.20	(12) 0.79	(5) 0.99	(5) 0.17	(10) 1.02	(13) 0.45	(16) 1.63	(12) 0.42	(4) 0.41	(42) 0.36	(36) 0.91
Инверсии	(3) 0.20	(3) 0.59	(2) 0.13	(7) 1.38	(3) 0.10	(3) 0.31	(1) 0.03	(2) 0.20	(12) 0.42	(8) 0.82	(21) 0.18	(23) 0.58
Транслокации	(0) 0.59	(3) 0.59	(2) 0.13	(2) 0.39	(0) 0.90	(0) 3.06	(0) 1.49	(0) 3.68	(4) 2.85	(2) 6.13	(6) 1.59	(8) 4.15
Все хромосом-ные мутации	(8) 0.53	(9) 1.77	(26) 1.72	(28) 5.52	(26) 0.90	(30) 3.06	(43) 1.49	(36) 3.68	(82) 2.85	(60) 6.13	(185) 1.59	(164) 4.15
Простые и комплексные “точковые” мутации гена												
Все “точковые” мутации	(15) 0.99	(3) 0.59	(30) 1.98	(5) 0.99	(29) 1.01	(16) 1.63	(27) 0.94	(12) 1.23	(22) 0.76	(13) 1.33	(123) 1.05	(49) 1.24

Примечание. Суммарное число γ -облученных (5–40 Гр) самцов – 3393, а нейтрон-облученных (2.5–20 Гр) самцов – 2713; * – в скобках показано число выявленных мутантов F₁; ** – абсолютная частота мутаций (Е-06/локус/Гр).

чение (табл. 1). Наше предположение о связи стерильности с индуцированными радиацией абберациями хромосом подтверждают результаты молекулярного анализа (ПЦР), показывающие, что индуцированные рентгеновским излучением большие хромосомные делеции в районе гена *vermillion* определяют стерильность F₁ мутантов *vermillion Drosophila melanogaster* [29]. К этому следует также добавить, что согласно данным литературы, стерильность потомков от облученных родителей могут определять нерцепирующие транслокации [2], а в случае межвидовых гибридов у *Drosophila* стерильность может иметь полигенную основу [30].

Как показал генетический анализ наследуемых мутаций, многие из них имели наряду с локус-специфическим фенотипом и рецессивную летальность, не характерную для мутаций этих генов. Это позволяло полагать, что сложный локус-

специфический фенотип обусловлен гораздо более сложными генетическими изменениями, чем “точковые” мутации гена. Действительно, как показал цитогенетический анализ, значительная часть таких мутаций оказалась обусловленной мультилокусными делециями, а меньшая часть – инверсионным или транслокационным разрывом в районе изучаемого гена. Такие мутации с рецессивной летальностью поддерживаются в нашей генетической коллекции в гетерозиготном состоянии с хромосомами-балансерами [31] для их сохранения и молекулярного анализа.

Мультилокусные делеции. Проявляющие себя как рецессивно наследуемые летальные мутации, эти делеции представляют собой физическую потерю изучаемого гена и смежных с ним генов с летальным действием на разных стадиях развития от яйца до имаго. При цитогенетическом анализе полигенных хромосом дрозофилы эти делеции

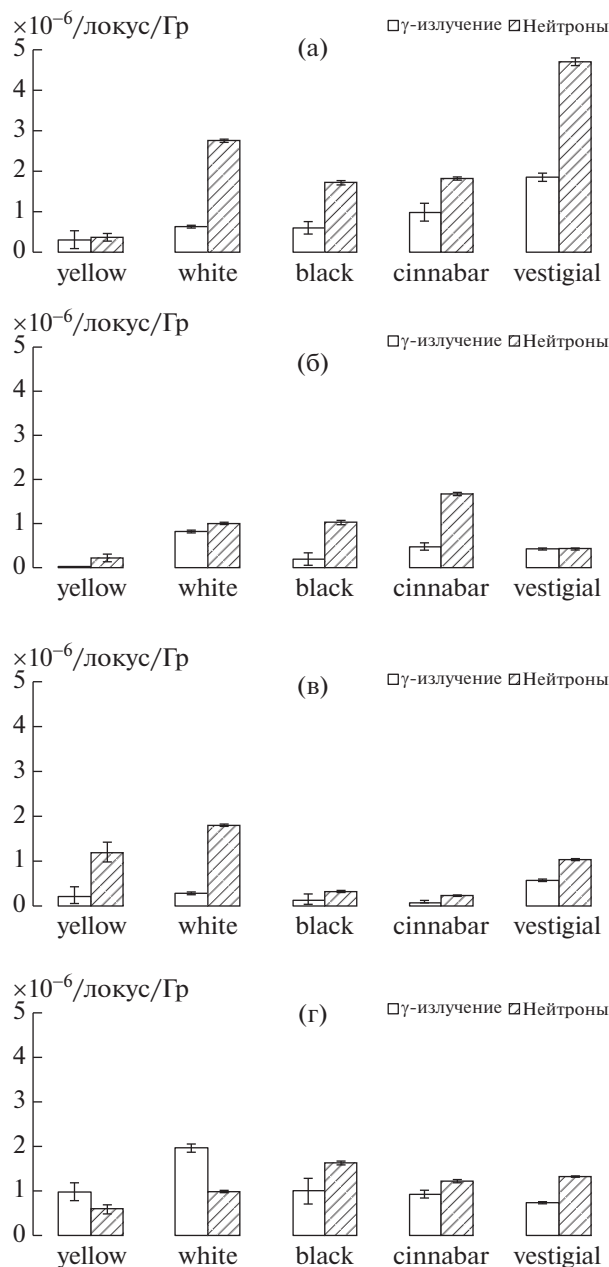


Рис. 3. Сравнительная частота γ - и нейтрон-индуцированных локус-специфических мутаций разного типа на ед. дозы (1 Гр) у пяти изученных генов *Drosophila melanogaster*: а) стерильные мутанты F_1 ; б) мультилокусные делеции; в) инверсии + транслокации; г) "точковые" мутации.

Fig. 3. Comparative frequency of γ - and neutron-induced mutations on the bases per locus per 1 Gy for five genes studied: а) sterile mutants F_1 ; б) multilocus deletions; в) inversions + translocations; д) "point" mutations.

выглядят как потери от 1 до более 20 дисков (50–1000 т.п.н.) [32]. Интересно отметить, что среди 23 F_1 мутаций *yellow*, индуцированных γ -излучением, не было обнаружено мультилокусных делеций, а среди 55 мутаций *black* — только пять деле-

ций. Наибольшая частота таких делеций наблюдалась среди мутаций гена *white*, тогда как среди *cinnabar* и *vestigial* она в 2 раза ниже. После действия нейтронов наибольшая частота мультилокусных делеций обнаружена среди мутаций гена *cinnabar*, а наименьшая — среди *yellow*. Локус-специфические особенности действия нейтронов прослеживаются и у трех остальных генов. Так, частота делеций среди мутаций *vestigial* после действия γ -излучения и нейтронов практически одинакова, в то время как нейтроны повышают частоту делеций в 1.2, 3.6 и 6.0 раз по сравнению с γ -излучением среди мутаций *white*, *cinnabar* и *black* соответственно (табл. 1, рис. 3).

Локус-специфические инверсии. Как показал цитогенетический анализ, определенная часть рецессивно летальных локус-специфических мутаций представляла собой инверсии с локализацией одного из хромосомных разрывов в районе изучаемого гена, тогда как вторые точки абerrационного разрыва были не случайно распределены по аутосоме 2 [33, 34], указывая тем самым на петлевую организацию хроматина в трехмерном пространстве генома зрелых спермиев *Drosophila melanogaster*. Дальнейшие молекулярно-цитогенетические исследования по гибридизации *in situ* с клонами генов *white* и *vestigial* показали, что абerrационный разрыв может локализоваться внутри или вне гена с потерей в ряде случаев всего или части гена [35, 36]. Обращает на себя внимание определенная локус-специфичность в индукции инверсий γ -излучением, на что указывают наиболее низкая и наиболее высокая их частота среди мутантов *cinnabar* и *vestigial* соответственно. При этом нейтроны в 6.6 и 1.8 раза повышают частоту таких абerrационных мутаций генов *cinnabar* и *vestigial* соответственно (табл. 1). Частота индукции инверсий среди мутантов *yellow*, *white* и *black* после действия γ -излучения близка и составляет в среднем $0.15 \times 10^{-6}/\text{локус}/\text{Гр}$, тогда как частота таких мутантов после действия нейтронов локус-специфично возрастает в 2.9, 10.6 и 3.1 раза соответственно.

Локус-специфические транслокации. После действия γ -излучения транслокации в изученной выборке мутантов *yellow*, *black* и *cinnabar* не были обнаружены, а у мутантов *white* и *vestigial* такие обмены наблюдались одинаково редко со средней частотой $0.135 \times 10^{-6}/\text{локус}/\text{Гр}$. Нейтроны заметно повышают частоту транслокаций среди сцепленных с полом мутаций *yellow* и *white* и лишь незначительно в спектре мутаций гена *vestigial*. Транслокационные разрывы в локусах генов *black* и *cinnabar* после действия обоих видов радиации не обнаружены (табл. 1, рис. 3).

Таким образом, все рассмотренные выше локус-специфические мутации являются хромосомными абerrациями того или иного типа, фор-

мирая класс структурных (хромосомных) мутаций гена. Их относительная частота среди всех мутаций гена достаточно высока и составляет в среднем для пяти изученных генов 60 и 77% после действия γ -излучения и нейтронов соответственно. Поскольку класс структурных мутаций формирует заметную часть общего спектра локус-специфических мутаций каждого из пяти изученных генов, закономерно ожидать, что данный класс мутаций будет возникать при действии ионизирующих излучений на любой кодирующий ген в зрелых спермиях животного организма.

“Точковые” мутации гена

Все цитологически нормальные и рецессивно наследуемые по Менделю локус-специфические мутации можно рассматривать как истинно “точковые” генные мутации. Следует, однако, отметить, что значительная часть среди них наряду с локус-специфическим фенотипом проявляла рецессивную летальность, не свойственную этим генам. Такие мутации были нежизнеспособны в гомозиготном состоянии (комплексные “точковые” мутации). Предположение о наличии у них независимо индуцированных рецессивных летальных мутаций других генов в той же хромосоме подтвердил рекомбинационный анализ. Согласно его результатам, 26 из 49 (53.1%) и 12 из 27 (44.4%) γ -индуцированных “точковых” мутаций *cinnabar* [10] и *black* [16] являлись комплексными, у которых рецессивные летальные мутации находились на разных расстояниях от изучаемого гена и были отделены от него межгенной рекомбинацией. Высокая частота комплексных мутаций наблюдалась и после действия нейтронов — пять из 14 (35.7%) в случае гена *cinnabar* (в печати) и 10 из 20 (50%) среди мутаций *black* [16]. Эти результаты свидетельствуют о том, что действие ионизирующих излучений с разной ЛПЭ на уровне генома носит кластерный характер, как на это уже указывали наши данные по молекулярно-цитогенетическому (гибридизация *in situ*) и ПЦР-анализу структурных мутаций гена *vestigial*, показывающие наличие абберационного разрыва вне гена и молекулярных изменений внутри гена [5].

Как показывают данные табл. 1 и рис. 3, частота индукции γ -излучением “точковых” мутаций *white* в 2.1 раза выше (1.98 E-06/локус/Гр), чем наблюдаемая для четырех остальных генов (средняя частота 0.92 E-06/локус/Гр). Заметно иная, выраженная хромосомная специфичность наблюдается в индукции “точковых” мутаций нейтронами. Так, если для двух сцепленных с полом генов частота таких мутаций низка и составляет в среднем 0.79 E-06/локус/Гр, то для трех аутосомных генов она почти в 2 раза выше (в среднем 1.39 E-06/локус/Гр), как результат генной конверсии в этих генах [37].

Интересно отметить, что средняя для пяти генов и двух видов радиации частота видимых локус-специфических “точковых” мутаций (1.15 E-06/локус/Гр) коррелирует со средней величиной кДНК (1.62 т.п.н., рис. 1) у этих генов, но не с их средним размером (6.07 т.п.н.), показывая, что “точковые” мутации локализуются в кодирующих участках их экзона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные выше данные являются результатом первого этапа исследований по изучению природы и частоты рецессивно наследуемых мутаций, сцепленных с полом, и аутосомных генов после действия ионизирующих излучений с разной ЛПЭ на зрелые спермии *Drosophila melanogaster*. Использованный на этом этапе комплекс генетических и цитогенетических методов впервые позволил охарактеризовать весь спектр генетических изменений, лежащих в основе мутаций отдельных генов после действия разных видов радиации. Установлены главные и общие для разных генов и видов радиации закономерности радиомутабельности:

1. Спектр регистрируемых радиационно-индуцированных локус-специфических изменений формируют два главных класса мутаций: а) хромосомные мутации, ассоциированные с теми или иными структурными изменениями хромосомы в области изучаемого гена и б) “точковые” мутации с изменениями ДНК внутри гена.

2. Класс хромосомных мутаций включает генетические изменения трех качественно разных типов: а) крупные структурные изменения хромосом пока точно не идентифицированного типа, ведущие к стерильности мутантов F_1 ; б) мультилокусные делеции разной величины, ведущие к физической потере гена и в) инверсии или транслокации с абберационным разрывом внутри или вне изучаемого гена.

3. Частота индукции “точковых” мутаций для изученных генов и двух видов радиации незначительно варьирует и составляет в среднем 1.15 E-06/локус/Гр.

В отличие от инвариантности частоты “точковых” мутаций в разных условиях радиационно-генетического эксперимента частота индукции отдельных типов хромосомных мутаций заметно варьирует от гена к гену. В частности, в экспериментах с γ -излучением локус *yellow*, локализованный в теломерном районе X-хромосомы, наименее радиомутабилен по таким тест-эффектам, как стерильность, мультилокусные делеции и транслокации, но не по тесту инверсии, тогда как локус *cinnabar*, локализованный в прицентромерном районе хромосомы 2R, исключительно редко вовлекается в инверсионные или транслокацион-

ные обмены. Сцепленный с полом локус *white* отличается довольно высокой частотой мультилокусных делеций, но относительно низкой частотой ассоциации с инверсионным или транслокационным разрывом в отличие от аутосомного локуса *vestigial*, локализованного в середине хромосомы 2R, для которого эта частота вдвое выше (табл. 1, рис. 3). По сравнению с γ -излучением нейтроны почти в 2 раза повышают частоту мутаций стерильности и инверсий для всех локусов, существенно не меняя частоту других хромосомных мутаций.

Полученные нами экспериментально строго обоснованные данные о свойстве редко- и плотно-ионизирующей радиации с определенной частотой индуцировать “точковые” мутации гена имеют не только фундаментальное, но и большое практическое значение. Действительно, накапливающиеся данные по эпидемиологии и генетике наследственных болезней и аномалий развития свидетельствуют о том, что “точковые” мутации соответствующих генов обуславливают почти половину рецессивных и наследуемых по Менделю генетических заболеваний, персистирующих в современных популяциях человека [38–42]. Учитывая хорошо известную высокую мутагенную эффективность ионизирующих излучений, с которыми в наши дни человек сталкивается на Земле и в Космосе, вполне можно ожидать, в свете полученных нами данных, увеличение частоты “точковых” мутаций и соответствующих наследуемых генетических болезней.

В этой связи закономерен вопрос: какие изменения ДНК лежат в основе “точковых” мутаций гена, индуцированных в генеративных клетках животных радиацией с разной ЛПЭ? Полученные нами данные по этому вопросу будут представлены и обсуждены в следующих сообщениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alexandrov I.D.* Quality and frequency patterns of γ - and neutron-induced visible mutations in *Drosophila* spermatozoa // *Mutat. Resh.* 1984. V. 127. P. 123–127. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(84\)90013-7](https://doi.org/10.1016/0027-5107(84)90013-7)
2. *Александров И.Д.* Сравнительные механизмы радиационного микро- и макромутагенеза высших эукариот и общая теория мутаций // Радиационный мутагенез и его роль в эволюции и селекции / Под ред. В.А. Шевченко. М.: Наука, 1987. С. 18–42. [*Aleksandrov I.D.* Sravnitel'nye mehanizmy radiacionnogo mikro- i makromutagenеза vysshih jeukariot i obshhaja teorija mutacij. Radiacionnyj mutagenез i ego rol' v jevoljucii i selekcii / Pod red. V.A. Shevchenko. M.: Nauka, 1987. P. 18–42. (In Russ.)]
3. *Александров И.Д., Александрова М.В., Лapidус И.Л., Кораблинова С.В.* ОГЭ нейтронов деления при индукции рецессивных мутаций разного типа у *Drosophila melanogaster* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 3. С. 245–258. [*Aleksandrov I.D., Aleksandrova M.V., Lapidus I.L., Korablinova S.V.* OGJe nejtronov delenija pri indukcii recessivnyh mutacij raznogo tipa u *Drosophila melanogaster* // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2001. V. 41. № 3. P. 245–258. (In Russ.)]
4. *Александрова М.В., Александров И.Д., Кораблинова С.В., Левкович Н.В.* Молекулярная генетика радиационно-индуцированных хромосомных разрывов в области гена у *Drosophila*: “эффект положения” или мутации гена? // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 6. С. 588–594. [*Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D., Korablinova S.V., Levkovich N.V.* Molekuljarnaja genetika radiacionno-inducirovannyh hromosomnyh razryvov v oblasti gena u *Drosophila*: “jeffekt polozhenija” ili mutacii gena? // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2002. V. 42. № 6. P. 588–594. (In Russ.)]
5. *Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D., Korablinova S.V., Levkovich N.V.* Molecular genetics of radiation-induced chromosome exchanges in *Drosophila*: “position effect” or gene mutations? // Int. conf. “Genetic consequences of emergency radiation situations”. Moscow, 2002. P. 21–27.
6. *Александров И.Д., Афанасьева К.П., Александрова М.В., Лapidус И.Л.* Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 1. Ген *vestigial*: Молекулярная характеристика “точковых” мутаций // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 3. С. 1–14. [*Aleksandrov I.D., Afanas'eva K.P., Aleksandrova M.V., Lapidus I.L.* Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 1. Gen *vestigial*: Molekuljarnaja harakteristika “tochkovyh” mutacij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 3. P. 1–14. (In Russ.)]
7. *Афанасьева К.П., Александрова М.В., Александров И.Д., Кораблинова С.В.* Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 2. Ген *vestigial*: Молекулярная характеристика абберационных мутантов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 4. С. 349–362. [*Afanas'eva K.P., Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D., Korablinova S.V.* Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 2. Gen *vestigial*: Molekuljarnaja harakteristika aberracionnyh mutantov // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 4. P. 349–362. (In Russ.)]
8. *Александров И.Д., Намолован Л.Н., Александрова М.В.* Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 3. Ген *black*: Общая и молекулярная характеристика его радиомутабельности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 5. С. 1–14. [*Aleksandrov I.D., Namolovan L.N., Aleksandrova M.V.* Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 3. Gen *black*: Obshhaja i molekuljarnaja harakteristika ego radiomutabil'nosti // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 5. P. 1–14. (In Russ.)]

- cionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 5. № 1–14. (In Russ.)]
9. Давкова Л.Н., Александрова М.В., Александров И.Д. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 4. Ген *black*: Секвенирование “точковых” мутантов и рекомбинационные механизмы их образования // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 4. С. 355–366. [Davkova L.N., Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 4. Gen *black*: Sekvenirovanie “tochkovyh” mutantov i rekombinacionnye mehanizmy ih obrazovaniya // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2013. V. 53. № 4. P. 355–366. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S086980311304005X>
 10. Давкова Л.Н., Александров И.Д., Александрова М.В. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 5. Ген *cinnabar*: Общая и молекулярная характеристика его радиомутабилиности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 1. С. 5–20. [Davkova L.N., Aleksandrov I.D., Aleksandrova M.V. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 5. Gen *cinnabar*: Obshhaja i molekulyarnaja harakteristika ego radiomutabil'nosti // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2014. V. 54. № 1. P. 5–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869803114010044>
 11. Александрова М.В., Александров И.Д. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 6. Ген *cinnabar*: Секвенирование γ - и нейтрон-индуцированных “точковых” мутаций // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 1. С. 15–25. [Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 6. Gen *cinnabar*: Sekvenirovanie γ - i nejtron-inducirovannyh “tochkovyh” mutacij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2018. V. 58. № 1. P. 15–25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869803118010022>
 12. Кравченко Е.В., Дубовик С.В., Александрова М.В., Александров И.Д. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 7. Ген *yellow*: Общая характеристика мутабилиности и ПЦР-анализ “точковых” мутаций // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 4. С. 341–351. [Kravchenko E.V., Dubovik S.V., Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 7. Gen *yellow*: Obshhaja harakteristika mutabil'nosti i PCR-analiz “tochkovyh” mutacij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2018. V. 58. № 4. P. 341–351. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0869803118040082>
 13. Кравченко Е.В., Русакович А.Н., Эльноамани Ф. и др. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 8. Ген *white*: Общая характеристика радиомутабилиности и ПЦР-анализ “точковых” мутаций // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 5. С. 453–464. [Kravchenko E.V., Rusakovich A.N., Jel'noamani F. et al. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 8. Gen *white*: Obshhaja harakteristika radiomutabil'nosti i PCR-analiz “tochkovyh” mutacij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2019. V. 59. № 5. P. 453–464. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0869803119050060>
 14. Alexandrov I.D., Alexandrova M.V. Ionizing radiation and SNA changes underlying inherited recessive mutations // Int. J. Cell Sci. Mol. Biol. 2021. V. 7. P. 1. <https://doi.org/10.19080/IJCSMB.2021.06.555704>
 15. Alexandrov I.D., Alexandrova M.V., Afanasyeva K.P. The nature of radiation-induced inherited recessive gene mutations in *Drosophila melanogaster* // Arch. Mol. Biol. Genet. 2021. V. 1. № 1. P. 12–19. <https://doi.org/10.33696/genetics.1.003>
 16. Alexandrov I.D., Alexandrova M.V. The dose-LET-, gene-dependent patterns of DNA changes underlying the point mutations in spermatozoa of *Drosophila melanogaster* // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2021. V. 823. P. 111755. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2021.111755>
 17. Muller H.J. The nature of the genetic effects produced by radiation // Radiat. Biol. 1954. V. 1. № 1. P. 351–473.
 18. Luning K.G. Studies on the origin of apparent gene mutations in *Drosophila melanogaster* // Acta Zoologica. 1952. V. 33. № 3. P. 13–15. <https://doi.org/10.1111/j.1463-6395.1952.tb00364.x>
 19. De Serres F.J. X-ray induced specific-locus mutation in ad-3 region of two-component heterokaryons of *Neurospora*: vii. Genetic lesions resulting in gene/point mutations at the ad-38 locus have different dose-response relationships // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1990. V. 232. № 2. P. 115–140. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(90\)90118-n](https://doi.org/10.1016/0027-5107(90)90118-n)
 20. Ли Д.Е. Действие радиации на живые клетки. М.: Госатомиздат, 1963. 286 с. [Li D.E. Dejstvie radiacii na zhivye kletki. M.: Gosatomizdat, 1963. 286 p. (In Russ.)]
 21. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодина В.И. Применение принципа попадания в радиобиологию. М.: Атомиздат, 1986. 226 с. [Timofeev-Resovskij N.V., Ivanov V.I., Korogodina V.I. Primenenie principa popadaniya v radiobiologii. M.: Atomizdat, 1986. 226 p. (In Russ.)]
 22. Дубинин Н.П., Хвостова В.В., Мансурова В.В. Хромосомные аберрации, летальные мутации и их зависимость от дозы Х-лучей // Докл. АН СССР. 1941. Т. 31. № 4. С. 386–388. [Dubinin N.P., Hvostova V.V., Mansurova V.V. Hromosomnye aberracii, letal'nye mutacii i ih zavisimost' ot dozy H-luchej // Doklady Akademii Nauk SSSR. 1941. V. 31. № 4. P. 386–388. (In Russ.)]

23. Бельговский М.Л. Зависимость частоты мелких перестроек хромосом у *Drosophila melanogaster* от дозы // Изв. АН СССР. Серия биол. 1939. № 2. С. 159–170. [Bel'govskij M.L. Zavisimost' chastoty melkih perestroek hromosom u *Drosophila melanogaster* ot doz // Izvestija AN SSSR. Serija biol. 1939. № 2. P. 159–170. (In Russ.)]
24. Dauch F., Apitzsch U., Catsch A., Zimmer K.G. RBE schneller neutronen bei der Auslösung von Mutationen bei *Drosophila melanogaster* // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1966. V. 3. № 3. P. 185–193. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(66\)90060-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(66)90060-1)
25. Wolff S. Radiation Genetic // Ann. Rev. Genet. 1967. V. 1. № 1. P. 221–244. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.01.120167.001253>
26. Гептнер М.А. Зависимость мутирования определенных генов от их положения в хромосоме // Биол. журн. 1938. Т. 7. № 5–6. С. 1121–1136. [Gep'ner M.A. Zavisimost' mutirovanija opredelennyh genov ot ih polozhenija v hromosome // Biologicheskij zhurnal. 1938. V. 7. № 5–6. P. 1121–1136. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119050060>
27. Франк Г.М. Заключительные замечания. Первичные и начальные процессы биологического действия радиации / Под ред. Г.М. Франка. М.: АН СССР, 1963. С. 271–276. [Frank G.M. Zakljuchitel'nye zamechanija. Pervichnye i nachal'nye processy biologicheskogo dejstvija radiacii / Pod red. G.M. Frank. M.: AN SSSR, 1963. P. 271–276. (In Russ.)]
28. Lefevre Jr. G. Sterility, chromosome breakage, X-ray induced mutation rates and detected mutation frequencies in *Drosophila melanogaster* // Genetics. 1967. V. 55. № 2. P. 263–276. <https://doi.org/10.1093/genetics/55.2.263>
29. Eeken J.C., De Jong A.W., Loos M. et al. The nature of X-ray-induced mutations in mature sperm and spermatogonial cells of *Drosophila melanogaster* // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1994. V. 307. № 1. P. 201–212. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90293-3](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90293-3)
30. Sawamura K., Karr T.L., Yamamoto M.-T. Genetics of hybrid inviability and sterility in *Drosophila*: dissection of introgression of *D. simulans* genes in *D. melanogaster* genome // Genetica. 2004. V. 120. 253–260. <https://doi.org/10.1023/b:gene.0000017646.11191.b0>
31. Alexandrov I.D., Zakharov I.A., Alexandrova M.V. The Moscow Regional *Drosophila melanogaster* Stock Centr // Drosophila Inform. Serv. 2004. V. 87. P. 1–22.
32. Александрова М.В., Лapidус И.Л., Александров И.Д., Филимонов А.С. Радиационная цитогенетика мультислокусных делеций и принципы надхромосомной организации эухроматина эукариот // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. № 6. С. 805–813. [Alexandrova M.V., Lapidus I.L., Alexandrov I.D., Filimonov A.S. Radiacionnaja citogenetika mul'tilokusnyh delecij i principy nadhromomernoj organizacii jeuhromatina jeukariot // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 1996. V. 36. № 6. P. 805–813. (In Russ.)]
33. Alexandrov I., Alexandrova M.V., Korablinova S.V., Korovina L.N. Spatial arrangement of the animal male germ cell genome: I. Nonrandom pattern of radiation-induced inversions involving the vestigial region in autosome 2 of *Drosophila melanogaster* // Adv. Mol. Biol. 2007. № 1. P. 23–39.
34. Alexandrov I., Alexandrova M.V., Stepanenko V.A. et al. Spatial arrangement of the animal male germ cell genome: III. A new experimental evidence in support of the Megarosette-loop model of spatial organization of chromosomes in *Drosophila* sperm genome // Adv. Mol. Biol. 2008. № 1. P. 23–30.
35. Александров И.Д., Александрова М.В. Молекулярная цитогенетика аберрационных разрывов при мутациях структурных генов // Докл. АН СССР. 1990. Т. 315. № 2. С. 484–487. [Alexandrov I.D., Alexandrova M.V. Molekuljarnaja citogenetika aberracionnyh razryvov pri mutacijah strukturnyh genov // Doklady Akad. Nauk SSSS. 1990. V. 315. № 2. P. 484–487. (In Russ.)]
36. Александрова М.В., Лapidус И.Л., Зенкевич Н.С., Александров И.Д. Радиационные разрывы гена кластеризуются в интронах // Докл. РАН. 1997. Т. 354. № 2. С. 256–258. [Alexandrova M.V., Lapidus I.L., Zenkevich N.S., Alexandrov I.D. Radiacionnye razryvy gena klasterizujutsja v intronah // Doklady Akad. Nauk. 1997. V. 354. № 2. P. 256–258. (In Russ.)]
37. Александров И.Д., Александрова М.В., Афанасьева К.П. Межхромосомная генная конверсия как регулярных механизм потери гетерозиготности (LOH) в ранней зиготе у *Drosophila melanogaster* // Доклады РАН. 2015. Т. 460. № 6. С. 1–3. [Alexandrov I.D., Alexandrova M.V., Afnas'eva K.P. Mezhhromosomnaja gennaja konversija kak reguljarnyh mehanizm poteri geterozigotnosti (LOH) v rannej zigote u *Drosophila melanogaster* // Doklady Akademii nauk. 2015. V. 460. № 6. P. 1–3. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869565215060249>
38. Mohrenweiser H.W., Jones I.M. Review of the molecular characteristics of gene mutations of the germline and somatic cells of the human // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1990. V. 231. № 1. P. 87–108. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(90\)90179-8](https://doi.org/10.1016/0027-5107(90)90179-8)
39. Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks I. Epidemiological, population genetic, biochemical and molecular aspects of Mendelian diseases // Mutat. Res. Reviews in Genetic Toxicology. 1991. V. 258. № 1. P. 3–49. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(91\)90027-s](https://doi.org/10.1016/0165-1110(91)90027-s)
40. OMIM 2021, <https://www.omim.org>
41. Cardon L.R., Clayton O.G., Deloukas P. et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls // Nature. 2007. V. 447. № 7145. P. 661–678. <https://doi.org/10.1038/nature05911>
42. HGMD 2020, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac.index.php>

**Radiation Biology of Structurally Different *Drosophila melanogaster* Genes.
Message 9. General Regularities and Locus-Specific Features
of Radiomutability of Sex-Linked and Autosomal Genes**

I. D. Alexandrov^{a, #}, M. V. Alexandrova^a, K. P. Afanasyeva^{a, ##}, A. N. Rusakovich^a, and N. E. Harchenko^a

^a*Joint Institute For Nuclear Research, Dubna, Russia*

[#]*E-mail: a38don@jinr.ru*

^{##}*E-mail: afanasyeva@jinr.ru*

The results of large-scale radiation, genetic, cytogenetic and molecular genetic studies on the nature and frequency of heritable mutations of two sex-linked and three autosomal genes of *Drosophila melanogaster* after exposure to ⁶⁰Co γ -rays and 0.85 MeV neutrons are presented. Regularities were established for studied genes and radiations in the induction of five different types of recessively inherited mutations, which can be combined into two main classes - the class of chromosomal mutations in one way or another affecting the gene under study (changes leading to sterility of F₁ mutants, multilocus deletions, inversion or translocation break-point chromosome in the region of gene localization) and a class of "point" gene mutations with a complex spectrum of DNA changes detected by PCR and sequencing. In this report, the results of classical genetic and cytogenetic analysis of these classes of mutations are considered in detail and the frequency of their induction by γ -rays or neutrons is estimated per locus per dose unit (1 Gy). An important and unexpected result of the assessment was the fact that the frequency of "point" mutations turned out to be invariant (on average 1.15 E-06/locus/Gy) for the studied genes and radiations, in contrast to chromosomal mutations, where a pronounced locus-specificity is observed for individual types of mutations. At the same time, neutrons are two or more times more effective than γ -rays in inducing this class of mutations. It is significant that the average frequency of "point" mutations induction correlates with the average cDNA length of these genes (1.62 kb), but not with their average size (6.07 kb), indicating that the target for "point" mutations is, obviously, not the entire DNA of the gene, but only the informational part of its exons. The dependence of the frequency of chromosomal mutations of one type or another on the position of the gene on the chromosome and in the three-dimensional space of the genome is discussed.

Keywords: neutrons, γ -rays, "point" and chromosomal mutations, germ cells, *Drosophila*