

BEEINFLUSSUNG DER MUTAGENESE BEI DROSOPHILA MELANOGASTER
DURCH GENETISCHE FAKTOREN



ABHANDLUNG
zur Erlangung
des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

ROBERT RACINE

Dipl. Natw. ETH Zürich
geboren am 9. November 1946
von Lamboing (BE)

angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. F.E. Würzler, Referent
Prof. Dr. G. Benz, Korreferent

ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach Röntgenbestrahlung reifer Spermien in *Drosophila*-Männchen untersuchten wir die Abhängigkeit der Mutationsraten vom Genotyp der Testweibchen. Zu diesem Zweck konstruierten wir vier Stämme (Substitutionsstämme; symbolische Abkürzungen: AA, PA, AP, PP), deren erste und vierte Chromosomen alle gleich sind, die sich aber systematisch in den zweiten und dritten Chromosomen unterscheiden. Virgine Weibchen dieser vier Stämme kreuzten wir jeweils mit identisch bestrahlten Ring-X-Männchen und registrierten in der Nachkommenschaft folgende Mutationsraten: dominante Letalfaktoren, Geschlechtschromosomenverluste (insbesondere Ring-X-Verluste) und Translokationen. Auf die Raten dominanter Letalfaktoren ist nur ein sehr geringer Einfluss des mütterlichen Genoms feststellbar. Hingegen können in der Nachkommenschaft höhere Mutationsraten mit den Substitutionsstämmen AA und PA (Geschlechtschromosomenverluste) und PA und PP (Translokationen) registriert werden als mit den jeweils entsprechenden beiden anderen Stämmen. Die Analyse der Daten zeigt, dass im verwendeten Testsystem genetische Faktoren auf den II. und III. Chromosomen für die unterschiedlichen Mutationsraten verantwortlich sind.
2. Larven der Substitutionsstämme wurden mit dem alkylierenden Agens Methyl-Methan-Sulfonat (MMS) behandelt. Die überlebenden Imagines wurden gezählt und die Absterberaten berechnet. Dabei zeigt sich, dass die MMS-Empfindlichkeit der Larven korreliert ist mit den nach Bestrahlung reifer Spermien registrierten Geschlechtschromosomenverlusten.
3. Anhand der Geschlechtschromosomen wurde in den Weibchen der Substitutionsstämme die Häufigkeit des spontanen Non-disjunction bestimmt. Die registrierten Spontanraten liegen im gleichen Bereich wie die von Wildstämmen und nicht-meiotischen Mutanten. Daraus schliessen wir, dass keiner der Faktoren, welche die unterschiedlichen mütterlichen Effekte, resp.

unterschiedliche MMS-Empfindlichkeit bedingen, zu Störungen in der Meiose führt. Es handelt sich also nicht um Mutationen in Genen, die für Enzyme in Replikations-Systemen codieren.

Die Resultate werden wie folgt interpretiert: Induzierte Schäden, welche Verzögerungen der Replikation zur Folge haben, führen in den Stämmen AA und PA zu mehr Geschlechtschromosomenverlusten und höheren Absterberaten nach MMS-Behandlung als in den Stämmen AP und PP. Die unterschiedlichen Mutationsraten zwischen diesen beiden Gruppen von Substitutionsstämmen sind die Folge der unterschiedlichen Zeitspannen zwischen dem Beginn der S-Phase und der Chromosomenkondensation (Ende G-2-Phase). Die Dauer dieser Zeitspanne wird durch genetische Faktoren auf den III. Chromosomen beeinflusst. Als replikationsverzögernde Schäden werden im Falle der Geschlechtschromosomenverluste Cross-links, im Falle der unterschiedlichen MMS-Empfindlichkeit Alkylierungen in der DNS angenommen. Die verschiedenen Translokationsraten hingegen sind durch ein Reparatursystem bedingt, welches durch genetische Faktoren auf den II. Chromosomen beeinflusst wird.

ABSTRACT

The influence of genetic factors on the mutagenesis in *Drosophila melanogaster*.

Observations:

1. *Drosophila* males carrying a ring-X-chromosome were X-rayed and crossed to virgin females of four different chromosome substitution stocks (variations in the 2nd and 3rd chromosomes). The maternal genotype has a strong effect on the rates of sex-chromosome losses and only a weak one on translocations and dominant lethals.
2. Larvae of the substitution stocks were treated with methyl methane-sulfonate (MMS). The induced mortality rates correlate with the rates of sex-chromosome losses.
3. The frequency of spontaneous non-disjunctions was determined for females of all substitution stocks. The rates are within the range observed with non-meiotic mutants.

Interpretations:

Induced DNA-damages (cross-links and alkylations) which slow down chromosome replication cause an increase in the X-ray induced sex-chromosome losses and in the MMS-induced mortality rates. Different mutation rates stem from different intervals between the onset of replication and the induction of chromosome condensation. These intervals are controlled by genes on the 3rd chromosomes.

Variations in the frequencies of X-ray induced translocations seem to indicate the existence of a repair system under the control of genes on the 2nd chromosomes.