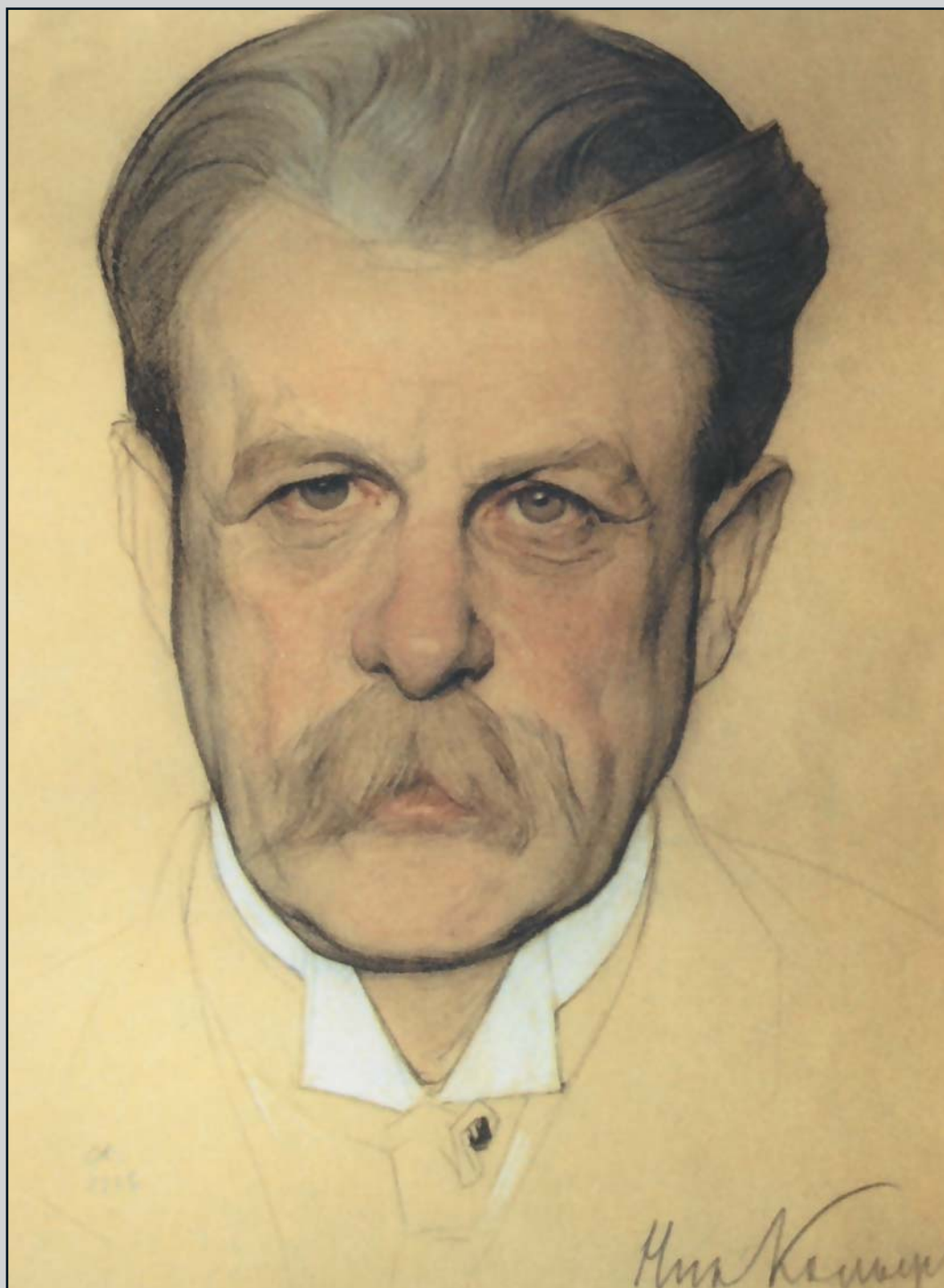


ПРИРОДА

10 12



Специальный выпуск

**К 140-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
НИКОЛАЯ КОНСТАНТИНОВИЧА КОЛЬЦОВА**

В НОМЕРЕ:

4 УСТРЕМЛЕННЫЙ В БУДУЩЕЕ

14 **Васильев Ю.М.**
Родоначальник исследований
цитоскелета

16 **Алиева И.Б., Узбеков Р.Э.**
Цитоскелет — современный взгляд
на архитектуру клетки

24 **Рубцов Н.Б.**
Организация хромосом:
70 лет спустя

32 **Ежова Т.А., Широкова А.В.**
Новые возможности
химического мутагенеза

39 **Абилев С.К.**
Химические мутагены
и генетическая токсикология

47 **Галл Я.М.**
Микроэкскурс в макроэволюцию

53 **Голубовский М.Д.**
Становление генетики человека

64 **Кольцов Н.К.**
Генеалогия Ч.Дарвина и Ф.Гальтона
Голубовский М.Д.
У истоков
интеллектуальных династий (70)

73 **Раменский Е.В.**
Жизнь после жизни
Бородин Д.Н.
Доктор Николай К.Кольцов
1871–1940 (74)

76
Единомыслие
Воспоминания А.А.Замкова,
Д.П.Филатова, В.В.Алехина

79 **Авруцкая Т.Б.**
Несостоявшийся в СССР
VII генетический конгресс
Кольцов Н.К.
Работа в области генетики Института
экспериментальной биологии
в Москве (80)

Рецензии

91 **Белянова Л.П.**
Чтобы помнили
(на кн.: Е.В.Раменский. Николай Кольцов.
Биолог, обогнавший время)

В конце номера

93 **Авруцкая Т.Б.**
Полет над Парижем

Special issue

**TO 140TH ANNIVERSARY
OF NIKOLAY KONSTANTINOVICH KOLTISOV**

CONTENTS:

- 4 LOOKING INTO THE FUTURE**
- 14** **Vasil'ev Yu.M.**
The Founder of Cytoskeleton Research
- 16** **Alieva I.B., Uzbekov R.E.**
**Cytoskeleton: The Modern View
on the Cell Architecture**
- 24** **Rubtsov N.B.**
**Structure of Chromosome:
70 Years Later**
- 32** **Ezhova T.A., Shirokova A.V.**
**New Possibilities
of Chemical Mutagenesis**
- 39** **Abilev S.K.**
**Chemical Mutagens
and Genetic Toxicology**
- 47** **Gall Ya.M.**
Microexcursion into Macroevolution
- 53** **Golubovsky M.D.**
Formation of Human Genetics
- 64** **Kol'tsov N.K.**
Genealogy of Ch.Darwin and F.Galton
Golubovsky M.D.
**At the Origins
of Intellectual Dynasties (70)**
- 73** **Ramensky E.V.**
Life after Life
Borodin D.N.
**Dr. Nikolai K.Koltzoff
1871–1940 (74)**
- 76**
Oneness of Mind
Memoirs of A.A.Zamkov,
D.P.Filatov, V.V.Alekhin
- 79** **Avrutskaya T.B.**
**The VII Genetic Congress in USSR
that Failed to Occur**
Kol'tsov N.K.
**Work in the Field of Genetics
in Moscow Institute of Experimental
Biology (80)**
- 91** **Belyanova L.P.**
To Remember
(on book: E.V.Ramensky. Nikolay Kol'tsov.
Biologist Who Was Ahead of His Time)
- 93** **Avrutskaya T.B.**
Flight above Paris

Book Reviews

End of the Issue

*«Настоящий ученый должен всю свою
жизнь отдать исканию истины — науке»*

Н.К.Кольцов



Николай Константинович Кольцов (1872—1940).

Устремленный в будущее

«Биология XX в. знает в нашем отечестве трех великих ученых: Павлова, Кольцова, Вавилова. Но если старший и младший из троих обрели достойную их известность, то у Кольцова иная судьба. Его истинное значение было осознано годы спустя после его смерти. Впрочем, тут проявилась простительная несправедливость: Кольцов был ученым пророком, а окончательная оценка предсказаний должна производиться не раньше, чем они сбываются».

В.М.Полынин

Мы не случайно открываем номер цитатой из книги Владимира Матвеевича Полынина «Пророк в своем отечестве» (1969), посвященной Николаю Константиновичу Кольцову. Во-первых, это единственная в те годы и, пожалуй, лучшая даже в наши дни научно-художественная биография великого биолога. Не лишним будет напомнить, что вышла книга, когда запрет на генетику формально был уже снят, но с имени Кольцова еще не были смыты ярлыки «лжеученого» и «идеологического противника». Во-вторых, и автор книги, и ее герой, принимали активное и отнюдь не формальное участие в жизни нашего журнала: Николай Константинович 17 лет (1914–1931) был главным редактором, Владимир Матвеевич¹ — 23 года (1967–1990) ответственным секретарем. К тому же, Полынина (журналиста, получившего естественнонаучное образование на семинарах В.В.Сахарова) пригласил в «Природу» Борис Львович Астауров² — ученик и продолжатель традиций Кольцова. В сотрудничестве с журналом Астауров боролся с лженаукой, в том числе и с еще неизгнанной лысенковщиной. Это созвучно идеалам самого Кольцова, который в свое время привлекал на страницы «Природы» авторитетных ученых, нередко писал сам, причем не только на научные темы. Его столь же остро волновали проблемы образования и организации науки, культуры и политики, он был нетерпим к шовинизму, отстаивал добрые имена ученых и т.д. Помимо «Природы» Николай Константинович опекал еще несколько биологических журналов, руководил институтом, писал книги, преподавал и т.д., — и все это на фоне активной научной работы. В наши дни, когда изданы научные труды Н.К.Кольцова и написано немало книг и статей, дающих полное и истинное представление о личности ученого

и его вкладе в мировую науку, уже для всех очевидно — идеи Кольцова оказались пророческими и нобелевского уровня. Достаточно сказать, что он предсказал матричный принцип воспроизведения наследственной молекулы за четверть века до открытия двойной спирали ДНК, на полвека опередил исследователей физико-химических свойств клеток, на три четверти века — ученых, которые пришли к принципу цитоскелета, используя сверхмощные электронные просвечивающие и сканирующие микроскопы, и т.д. Задача нашего специального выпуска — показать, как развивалась биологическая наука после Кольцова по намеченным им направлениям. Однако прежде чем предоставить слово современным ученым, напомним этапы жизни Николая Константиновича. Начнем с воспоминаний его старшего брата Сергея Константиновича Кольцова³.

Николай Константинович Кольцов родился 3(15) июля 1872 г. в г. Москве, на Ильинке, в доме, на месте которого в настоящее время построено здание Наркомфина.

Отец наш, Константин Степанович Кольцов, служил бухгалтером в меховой фирме «Павел Соколоумовский». Ему ежегодно приходилось ездить на ярмарку в Ирбит. Как известно, ярмарка эта бывает в конце зимы. В марте 1873 г., возвращаясь в Москву, он пролежал несколько часов под возком, опрокинувшимся на ухабе, пока встречный обоз не освободил его. Приехав в Москву, он заболел и в апреле умер.

Таким образом, влияние отца на воспитание детей не могло сказаться, и все воспитание нас легло на плечи матери нашей, Варвары Ивановны Кольцовой, урожденной Быковской.

Мать наша была образованная женщина. Знала французский и немецкий языки, любила читать, благодаря чему у нас всегда было много книг, имелись всегда так называемые толстые журналы — «Вестник Европы», «Отечественные записки», «Русская мысль» и др.

Характер матери нашей был всегда спокойный, никогда ничем не возмутимый, что влияло и на нас.

¹ Подробнее см.: Памяти Владимира Матвеевича Полынина // Природа. 1990. №3. С.50.

² Борис Львович Астауров с 1965 г. и до конца жизни курировал отдел биологии, будучи членом редколлегии и затем заместителем главного редактора «Природы». Подробнее см.: Символ поруганной генетики. К 100-летию Бориса Львовича Астаурова // Природа. 2004. №10. С.65—79.

³ Цитируется по книге В.Полынина «Пророк в своем отечестве».

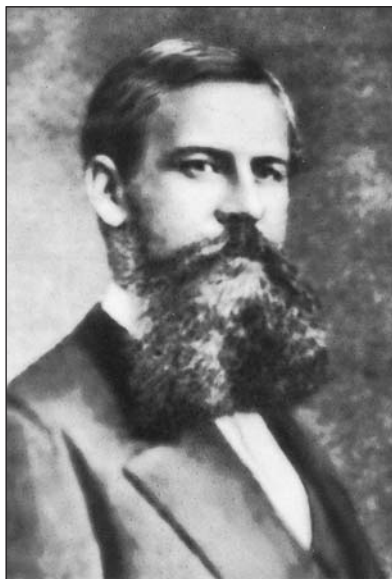
Нужно упомянуть отца матери, нашего деда, Ивана Андреевича Быковского. Это был очень образованный человек по тому времени, а главное — большой лингвист. Он знал французский, немецкий, английский и, кроме того, несколько среднеазиатских языков, где он, один из первых, открыл торговлю с Бухарой и Хивой. Всего он владел восемью языками. Загоскин в своих очерках «Москва и москвичи» пишет: «Г-н Быковский, умный, просвещенный и любезный молодой человек, знает иностранные языки». После него осталась большая библиотека. К сожалению, большая часть книг погибла во время наводнения и разлива Москвы-реки.

Жили мы очень скромно, на небольшие средства, оставленные отцом. Старшие дети, как только научились читать, по примеру матери, пристрастились к чтению. Меньшого брата еще считали рано учить. И вот все удивились, ему не было и четырех лет, как он самостоятельно научился читать.

До поступления в гимназию он жил особняком, у него не было товарищей. Все дети, приходящие к нам, были старше его, так что он больше играл один.

Расскажу один случай, который характерен для будущего исследователя. Ему было не более шести лет, когда подарили ему [игрушечную] лошадь, и первое, что он с ней сделал, — это разрезал живот, желая посмотреть, что в нем. Мать, увидя это, сказала: «Ну, быть тебе естественником».

Летом мы жили несколько лет в 25 верстах от Москвы, в имении Абазы, называвшемся Райки. Именно это представляло собой запущенный парк, в котором находились дом и три павильона. В парке росли одичавшие цветы. Целые поляны были покрыты лупинусами, аквилегиями, кустами роз, сирени, жимолости, спиреи и другими цветущими кустами. Дача наша была в бывшем доме управляющего и стояла на опушке леса, так что мы жили тогда непосредственно на природе. И тут брат впервые показал свое призвание. С ранних лет он начал наблюдать природу. Любимым занятием его было собирать коллекции растений, насекомых, семена. К сожалению, вблизи этого имения были большие торфяные болота, вследствие чего кругом свирепствовала малярия. Мы все переболели. Особенно сильно болен был брат. Каждый припадок у него сопровождался сильным бредом, и даже зимой эти припадки долго повторялись.



Родители: отец — Константин Степанович Кольцов, мать — Варвара Ивановна Кольцова, урожденная Быковская.

В эти годы, как я уже говорил, мы все увлекались чтением. Любимыми книгами Николая были: сочинения Майн-Рида с его чудным описанием природы Америки, затем Жюль Верн, Фенимор Купер, позднее Вальтер Скотт, Дюма, Гюго. Особенно



Кольцову семь лет. Он «был в то время, по-видимому, тихим и послушным мальчиком».

но брат любил русских писателей: Гоголя, Пушкина, Лермонтова, Некрасова, Тургенева и других. Много из этих авторов он знал наизусть и любил декламировать.

Еще до поступления в гимназию он начал издавать домашний журнал, где помещал свои сочинения. Он издал несколько номеров. К сожалению, они пропали.

Восьми лет Николай поступил в подготовительный класс 2-й прогимназии и по окончании четырех классов перешел в 6-ю гимназию, которую и окончил с золотой медалью.

Во время учения в гимназии он самостоятельно изучал немецкий, французский и английский языки. Говорю «самостоятельно», так как в гимназии обучение языкам в то время было поставлено плохо, и то в большинстве случаев изучали только один какой-нибудь язык. Вот в этом и сказалось наследие, полученное им от деда.

Во время пребывания его в университете он летом продолжал знакомиться с природой, для чего предпринимал ряд путешествий, обязательно пешком. Прошел все Южное побережье Крыма, Черноморское побережье, Военно-Грузинскую дорогу. Под Москвой он совершал с двумя товарищами — Артемьевым и Сныткиным — ряд прогулок. Выезжали по какой-нибудь железной дороге верст за 60—80 и затем шли с помощью карты до другой железной дороги. Таким образом они обошли почти кругом Москвы.

Зимой по вечерам у нас собирались его, мои и сестрины товарищи. Читали и разбирали новые произведения писателей и философские сочинения...

Далше мы воспользуемся воспоминаниями самого Николая Константиновича¹.

В Московском университете, где я провел свои студенческие годы, внимание молодых зоологов привлекал всего более «Кабинет сравнительной анатомии»², руководимый профессором М.А. Мензбиром. Это был европейски образованный ученый и превосходный лектор, избравший своей специальностью орнитологию и читавший очень содержательные лекции по зоологии позвоночных и сравнительной анатомии. <...> Таким образом, я никак не могу пожаловаться на то, что студен-



Гимназист.

том попал в плохую школу. Не думаю, что в Европе или Америке можно было найти другую сравнительно-анатомическую лабораторию, в которой наука и преподавание стояли бы на значительно более высоком уровне, чем в Москве. <...>

От студенческой работы в то время не требовалось самостоятельного экспериментального исследования. Я, однако, выбрал для самостоятельного исследования один небольшой вопрос — «Развитие таза у лягушки» и, сам того не сознавая, разработал его с точки зрения только что начавшей развиваться и мне совершенно неизвестной науки — механики развития. В январе 1894 г. я сделал на эту тему свой пер-

вый, еще студенческий, доклад на секционном заседании Всероссийского съезда естествоиспытателей и врачей. <...>

Вообще, хотя я и специализировался по сравнительной анатомии, меня еще в студенческие годы гораздо более увлекали гистология и эмбриология. В этом отношении я особенно много обязан другому своему учителю — В.Н. Львову. Это был крупный ученый, к сожалению, постоянно хворавший и рано скончавшийся от туберкулеза. Но он обучил меня микроскопической технике и точности в работе. Он же дал мне — совсем начинающему второкурснику, почти не знавшему немецкого языка, небольшую немецкую книжечку «О зачатковом пути». Я не только учился по ней новому для меня языку, но эта книжечка оставила во мне неизгладимое впечатление и на всю жизнь предохранила меня от заражения ламаркизмом.

После окончания университета в 1894 г. Кольцов остается на кафедре сравнительной анатомии для подготовки к профессорскому званию, а через два года уезжает на стажировку сначала в Германию, в лабораторию В.Флемминга, затем в Италию, на Неаполитанскую зоологическую станцию, а оттуда во Францию, где работает на русской зоологической станции в Виллафранке и французской станции в Роскове.

...В эти первые годы моих заграничных странствий у меня были очень интересные встречи с биологами, одни из которых уже в то время были в расцвете своих творческих сил, а другие только начали и лишь впоследствии стали известными учеными. В Неаполе я жил в одном пансионе с Г.Дришем и К.Гербстом, тогда неразлучными друзьями. Дриш только что опубликовал свои знаменитые эксперименты по развитию яиц морского ежа и по регенерации полипов, вместе с опытами Вильгельма Ру положившие начало

¹ В основном цитируется автобиография Кольцова, изложенная в предисловии книги «Организация клетки» (1936).

² Надо отметить, что «Кабинет сравнительной анатомии» в Московском университете был на правах кафедры (таких примеров в университете было несколько).

механике развития. <...> Гербст... приступал в то время к изучению влияния отдельных ионов морской воды на развитие яйца морского ежа... Подобно механике развития, это была в то время совершенно новая научная область, позднее развившаяся в особую науку — приложение физической химии к биологии. <...> Одновременно со мной работал в Неаполе и американский цитолог Э.Вильсон. Незадолго до этого вышла в свет его книга «Роль клетки в явлениях наследственности и изменчивости», переведенная на русский язык. Когда мы сравниваем теперь первое издание с последующими изданиями этой ставшей классической книги, мы можем восстановить победоносное развитие экспериментальной цитологии за последние сорок лет.<...>

Особенно дружная молодая группа у нас составила весной 1899 г. в Виллафранке на русской зоологической станции. <...> Приехали студенты из Гейдельбергской лаборатории О.Бючли¹ и мюнхенские ученики Р.Гертвига². Среди них были Ри-

¹ Отто Бючли (1848—1920) — немецкий зоолог, профессор Гейдельбергского университета. Работал в области цитологии и протистологии.

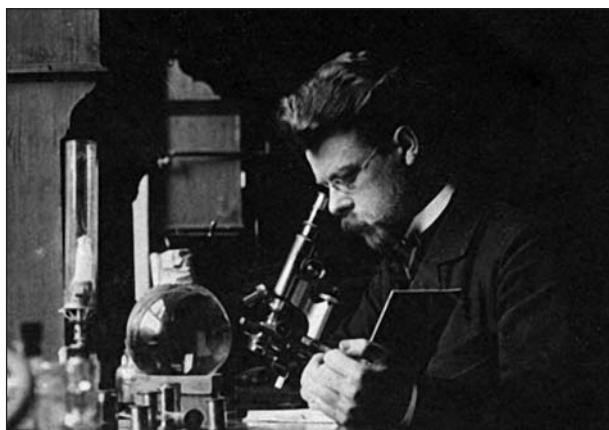
² Рихард Гертвиг (1850—1937) — немецкий зоолог, профессор Мюнхенского университета. Совместно с братом Оскаром занимался морфологией кишечнорастных; известны его работы по определению пола.



В университете с А.Н.Северцовым: «Мы с ним друзья... по общему развитию мы с ним довольно близки».



В Виллафранке. Сидят во втором ряду: второй слева А.М.Давыдов, третий — М.Гартман, крайний справа — Г.Гольдшмидт, стоит в центре — Н.К.Кольцов. «Особенно дружная молодая группа у нас составила весной 1899 г. в Виллафранке на русской зоологической станции... Давыдов был старше нас, но замечателен душой».



В Гейдельберге в лаборатории О.Бючли. 1902—1903 гг. Уже тогда Кольцов выбрал главной темой своих исследований организацию клетки.

хард Гольдсмит и Макс Гартман, в настоящее время [1936 г.] крупнейшие биологи Германии. <...> Мы хотели посвятить свою жизнь изучению организации клетки, сравнительной и экспериментальной цитологии. Наша тройка — Гольдсмит, Гартман и я — осталась верной планам нашей молодости, хотя, конечно, впоследствии к проблеме организации клетки присоединили и другие не менее широкие биологические проблемы.

Я вернулся в Москву в конце 1899 г. и в следующем году был утвержден приват-доцентом Московского университета и начал свой первый курс по цитологии. Осенью 1901 г. защитил магистерскую диссертацию и с 1 января 1902 г. снова получил командировку за границу на два года. <...>



На Московских высших женских курсах. В центре: М.П.Садовникова и Н.К.Кольцов.

Для меня было ясно, что я буду работать по изучению организации клетки. Но я не скоро напал на тему, которая меня удовлетворяла. <...>

...Я снова вернулся на Неаполитанскую станцию, и на этот раз с совершенно определенным планом: выбрать такой объект исследования, такие клетки, которые я мог бы наблюдать живыми и с которыми я мог бы экспериментировать, чтобы можно было менять среду, в которой они находятся. <...> Очень скоро выяснилось, что вести работу можно, только зная основные законы физической химии.

Вот когда родилось стремление перебросить переиеек между физико-химическим материком и архипелагом биологических островов.

В 1903 г. из второй своей заграничной командировки Кольцов привозит в Москву готовую докторскую диссертацию «Исследования о форме клеток» и большой отчет о преподавании зоологии в германских университетах.

Однако защищать диссертацию я не стал. Она была принята физико-математическим факультетом Московского университета и назначена к защите в середине января 1906 г., через несколько дней после кровавого подавления декабрьской революции. Я отказался защищать диссертацию в такие дни и при закрытых дверях — студенты бастовали, — и я решил, что не нуждаюсь в докторской степени. Позднее своими выступлениями во время революционных месяцев я совсем расстроил отношения с официальной профессурой, и мысль о защите диссертации уже не приходила мне в голову.

Кольцов вошел в «Кружок одиннадцати горячих голов», который возглавлял астроном П.К.Штернберг. В бурные дни первой революции центр работы кружка переместился в Кабинет сравнительной анатомии, к Кольцову. Там и была написана полная скорби и возмущения его книга «Памяти павших». Она вышла в день открытия Государственной думы, и, хотя тут же была конфискована, больше половины тиража успело разойтись. Деньги от продажи пошли в помощь заключенным студентам. Естественная реакция университетского начальства (и в первую очередь профессора Мензбига) на политическую деятельность Кольцова — отлучение его от работы.

Тем не менее, он продолжает читать факультативный курс лекций в Московском университете и параллельно преподаёт на Высших женских

курсах, где основывает кафедру и лабораторию зоологии.

По возвращении из-за границы я усиленно занялся своими лекциями в Университете и на Высших женских курсах. <...> Первое время они мне давались совсем нелегко, и я должен был тратить много времени на подготовку к каждой лекции. С особым вниманием я относился к выработке вводного курса общей биологии, цитологическую часть которого я развил в связи со своими новыми взглядами на организацию клетки. Этот курс я читал в течение 25 лет, стараясь ежегодно подновлять его последними достижениями биологической науки. Я никогда не издавал своих лекций, но в течение четверти века этот курс прослушали многие тысячи студентов, и я думаю, что у многих из них еще сохранились записи моих лекций. <...> Немало труда и времени у меня отняла также постановка большого зоологического практикума, рассчитанного на два года при ежедневных занятиях.

Такой практикум появился в первые годы XX в. на Высших женских курсах; ничего подобного в московских высших учебных заведениях до Кольцова не существовало.

Как вспоминал впоследствии Н.В.Тимофеев-Ресовский, представитель уже не первого поколения слушателей кольцовского курса, «лекции Кольцова были увлекательны, интересны, блестящи не только по содержанию, но и по форме: читая лекции, во время изложения иллюстрировал цветными мелками. Это было технически очень хорошо, много яснее и нагляднее любых изданных таблиц»¹.

В 1906 г. на Высших женских курсах Кольцов встретился с Марией Полиевктовной Садовниковой, ставшей ему не только верной спутницей на всю жизнь, но и замечательным помощником в работе².

В эти годы Кольцов продолжает исследование структур цитоскелета, начатые во время второй заграничной командировки. В течение пяти лет (с декабря 1905 г. по декабрь 1910 г.) он совершает несколько поездок на зоологические станции — в Севастополе, Неаполе и Виллафранке, где работает с разными объектами, и привозит оттуда материал для второй и третьей частей капитальной монографии «Исследования о форме клеток».

О результатах этих исследований Кольцов впоследствии писал: На основании установленных фактов мне представляется весьма вероятным, что во всех случаях, когда форма клеток или какого-нибудь органа отступает от шаро-



Слушательница Высших женских курсов М.П.Садовникова.

образной, существенную роль играют эластичные образования, и прежде всего эластические волокна³.

В апреле 1909 г. Кольцов переходит в только что основанный Народный университет Шанявского, где в 1912 г. создает исследовательскую лабораторию, в которой начинают работать его ученики.

Среди них было несколько талантливых и упорных в своем увлечении наукой, и в дальнейшем многие из них выдвинулись как крупные научные работники: М.М.Завадовский, А.С.Серебровский, С.Н.Скадовский, Г.В.Эпштейн, Г.М.Роскин, П.И.Живаго, И.Г.Коган, В.Г.Савич, В.В.Ефимов и др. Некоторые из них стали работать в области цитологии и протистологии с применением методов физической химии; удалось вывести из-за границы физико-химическую аппаратуру — и биологическая лаборатория Универ-

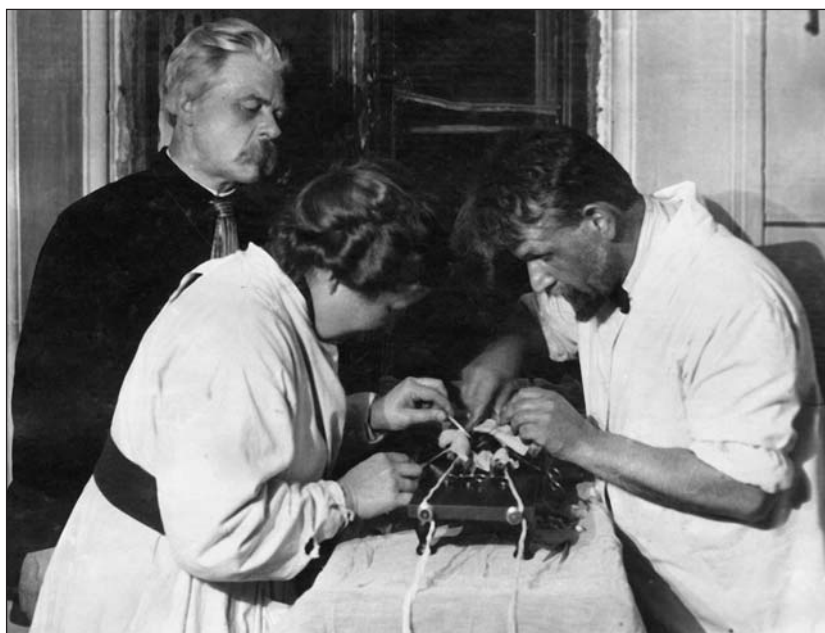
¹ Цит. по: Тимофеев-Ресовский Н.В. Воспоминания. Истории, рассказанные им самим, с письмами, фотографиями и документами. М., 2000.

² Подробнее см.: Авруцкая Т.Б. «И мы вместе пойдем, нас нельзя различить» // Природа. 2010. №2. С.57—58.

³ См. в номере: Васильев Ю.М. Родоначальник исследований цитоскелета. С.14; Алиева И.Б., Узбеков Р.Э. Цитоскелет — современный взгляд на архитектуру клетки. С.16.



Лаборатория экспериментальной биологии Университета Шанявского.



Опыты по пересадке желез в ИЗБ: Н.К.Кольцов, М.Г.Лобачева, И.Г.Коган.

ситета Шанявского стала первой в России хорошо оборудованной в этом отношении: мы впервые стали применять в биологии методику определения Н-ионов по электрометрическому методу. Особенно развилось внедрение этого метода в гидробиологию, в учение о связи жизни пресноводных организмов с внешней средой.

Я, однако, вовсе не имел в виду ограничить тематику своей лаборатории исключительно проблемами организации клетки и физико-химического анализа жизненных явлений. К тому времени в мировой литературе стало развиваться учение о гормонах, и когда были опубликованы первые работы о влиянии щитовидной железы на метаморфоз амфибий, я предложил нескольким ученикам заняться гормональными регуляциями, в особенности щитовидной и половой желез. Для некоторых из моих учеников гормональная тема осталась на всю жизнь определяющей их научно-исследовательскую деятельность.

Надо сказать, что именно в первое десятилетие XX в. Кольцов успел много сделать своими руками, а потом он в основном лишь давал идеи, которые разрабатывали его ученики; после 1912 г. ему пришлось заниматься не только преподавательской, но и организационной работой. Тогда же в его жизни появилась «Природа»: зоолог В.А.Вагнер и химик Л.В.Писаржевский начинают издавать ежемесячный популярный естественно-исторический журнал¹ для самообразования, куда приглашают Кольцова сотрудничать. Он не просто принимает приглашение, а сразу активно включается в работу — почти в каждом номере появляются

¹ Об истории создания «Природы» см. статьи Успенской Н.В.: А.П.Чехов и В.А.Вагнер // Природа. 1982. №1. С.92—97; «Природа» и время // Природа. 1992. №1. С.3—10.

его публикации, причем нередко полемического характера¹. Кольцов задумывает как приложение к «Природе» серию книг о великих ученых: Мы рассчитываем дать постепенно энциклопедию истории естествознания, которая найдёт место в библиотеке среднего русского интеллигента. Этот план осуществляется уже после Октября. А пока Кольцов привлекает в журнал известных ученых. Так, он обращается В.И.Вернадскому: Мы проводим в настоящее время стремление отмечать заслуги русских ученых в развитии науки общечеловеческой. Вслед за Вернадским в «Природе» пишут И.И.Мечников, И.П.Павлов, Л.С.Берг, П.П.Лазарев, А.Е.Ферсман, Л.А.Тарасевич и др.

Биологическая лаборатория Университета Шанявского была первым шагом к созданию Института экспериментальной биологии². Основанный на частные пожертвования, он начал работу в 1917 г., и в современном понимании представлял тогда собой небольшую лабораторию: занимал три хорошо оборудованных комнаты, там было всего трое штатных сотрудников, но еще много студентов и учеников из биологической лаборатории. У Кольцова были большие планы:

Когда в 1917 г. был открыт Институт экспериментальной биологии, я пытался осуществить поставленную в план работ тему по искусственному вызыванию мутаций у животных. <...>

...Я решил избрать генетику, как общую, так и прикладную, боевой проблемой молодого Института экспериментальной биологии, не забывая, конечно, и других, в особенности молодых отраслей биологии.

Однако после Октябрьской революции Институт остался без средств. Большое значение для спасения и развития Института имело включение его в систему научно-экспериментальных исследовательских учреждений Наркомздрава. Пост комиссара Народного здравоохранения в то время занимал Н.А.Семашко, который высоко ценил Кольцова.

После 1920 г. появилась возможность организовать при Институте отделы по главным отраслям экспериментальной биологии: генетике,



С верной спутницей в дверях Института. 1930-е годы.

цитологии, эндокринологии, физико-химической биологии, гидробиологии, механике развития и зоопсихологии. <...>

Планируя работу нового института, я стремился на первый план поставить такие исследования, для постановки которых трудности и даже невозможность... получения специального оборудования из-за границы во время империалистической войны и блокады не служила бы препятствием.

Впоследствии Б.Л.Астауров и П.Ф.Рокицкий писали: «Для нас — молодежи, работавшей тогда в Институте, использование экспериментального метода в биологии казалось чем-то само собой разумеющимся. Лишь потом мы убедились, что это не так, что громадное большинство биологов поколения Н.К.Кольцова не сознавали значения перелома в биологии, а подчас относились недоброжелательно к идеям, которые он развивал...»³.

Но 1920 г. помимо успехов любимого детства принес Кольцову тяжелые испытания. Его по ложному доносу обвинили в причастности к делу «Тактического центра», арестовали и приговорили к расстрелу. Освободили Кольцова только благодаря письму к Ленину, подписанному А.В.Луначарским, П.Кропоткиным М.Горьким и др.⁴

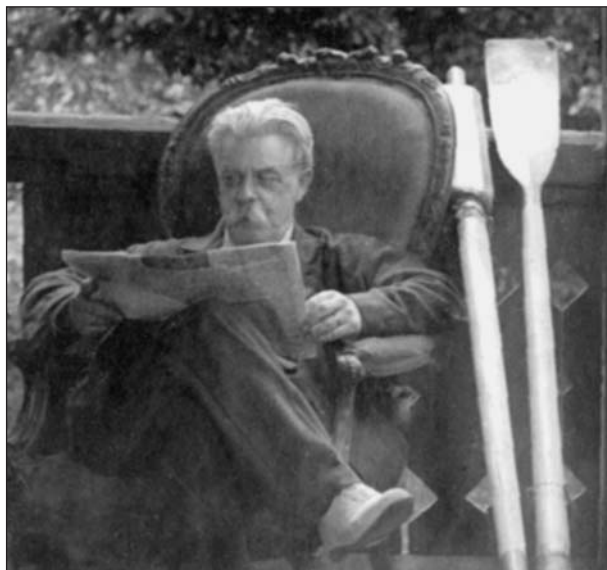
Кольцов не признавал деления науки на теоретическую и прикладную. Еще в 1918—1919 гг. к Институту были присоединены опытные станции — Звенигородская гидрофизиологиче-

¹ См. например: Кольцов Н.К. Отражение войны в научно-популярных журналах Англии и Америки // Природа. 1915. №1. С.155—164.

² Об истории института см. также: Эстафета поколений // Природа. 2007. №10. С.3—7.

³ Цит. по: Астауров Б.Л., Рокицкий П.Ф. Николай Константинович Кольцов. М., 1975.

⁴ См. в номере: Бородин Д.Н. Доктор Николай К. Кольцов. 1871—1940. С.74.



В Кропотове.

ская и Аниковская генетическая, где трудились ученики Кольцова. Желавших работать у любимого профессора было хоть отбавляй, а сам Кольцов успевал руководить и Институтом, и кафедрой экспериментальной зоологии в Московском университете, куда он вернулся в 1917 г.

В 1925 г. Институт экспериментальной биологии, расположенный по адресу: Сивцев Вражек, д.41, переехал в трехэтажный особняк на ул. Воронцово Поле, д.6. К тому времени Институт уже стал признанным центром экспериментальной биологии не только у нас в стране, но и за рубежом. Его частыми гостями были известные зарубежные биологи, с которыми директор подружился еще в молодые годы. Так, Р.Гольдшмидт называл тогда ИЭБ блистательным¹.

В декабре 1927 г., выступая на III Всесоюзном съезде зоологов, анатомов и гистологов, Кольцов впервые предложил новый биологический принцип — матричное воспроизведение наследственных молекул², по меньшей мере на четверть века обогнав подготовленность науки к открытию.

В 1935 г. в речи на заседании Московского общества испытателей природы (действительным членом которого он был на протяжении многих лет) Кольцов скажет: *Огромное значение для углубления наших представлений о структуре хромосом имело открытие способов искусственного вызывания мутаций.* <...> В 1927 г. проф.

Г.Меллер³ впервые показал, что тончайшие наследственные структуры хромосом могут скачкообразно изменяться под действием рентгеновских лучей: таким образом возникают превращения одних генов в другие. <...> Открытие Меллера было подхвачено генетиками всех стран, и советские биологи в этом отношении не отстали от американцев. <...> За последнее время были, однако, обнаружены и другие внешние воздействия, ускоряющие мутационный процесс: повышенная температура (в нашем институте работы П.Ф.Рокицкого и А.Н.Промтова), ультрафиолетовые лучи (работа А.Н.Промтова), действие химических веществ и прежде всего йода (работа В.В.Сахарова⁴). Таким образом, в настоящее время в нашем распоряжении имеется широкий выбор между различными методами воздействия, вызывающими мутации у разнообразных организмов⁵.

В 1932 г. Кольцов начинает опыты по искусственному партеногенезу тутового шелкопряда. Но в силу большой занятости организационными делами он успел выполнить только первый этап запланированных исследований. Впоследствии их продолжил его талантливый ученик Б.Л.Астауров, которому удалось разработать метод получения особей желательного пола.

В том же году в «Журнале экспериментальной биологии» Кольцов пишет: *В пределах некоторых родов растений и животных отдельные виды или расы (например, пшеницы) отличаются друг от друга двойным или многократным числом хромосом. Это позволяет в некоторых случаях наметить путь эволюции в данном роде, а с другой стороны — наводит на мысль о возможности получать искусственно новые формы путем экспериментального удвоения хромосом.* <...> Нередко формы с удвоенным числом хромосом отличаются своей значительной величиной, и поэтому искусственное получение подобных мутантов может иметь и практический интерес. Проверить свою идею он поручает Сахарову, который получил высокоурожайную форму тетраплоидной гречихи.

Базой для проведения исследований по управлению полом, партеногенезу и андрогенезу, получению полиплоидных форм стала Кропотовская биостанция, присоединенная к Институту в 1937 г. по просьбе Кольцова.

³ Герман Джозеф Мёллер (1890—1967) — американский генетик, лауреат Нобелевской премии (1946) в области физиологии или медицины «за открытие появления мутаций под влиянием рентгеновского облучения».

⁴ О Сахарове см.: Мелконова Е.Ф. От общего корня (Путь В.В.Сахарова) // Природа. 2002. №5. С.73—78.

⁵ См. в этом номере: Ежова Т.А., Широкова А.В. Практическое использование химического мутагенеза. С.32; Абилев С.К. Химический мутагенез и токсикология. С.39.

¹ См. в номере: Кольцов Н.К. Работа в области генетики Института экспериментальной биологии в Москве. С.80.

² См. в номере: Рубцов Н.Б. Хромосома Н.К.Кольцова. 70 лет спустя. С.24.

Было еще одно новое для России направление — евгеника, которую Кольцов начал развивать в 20-х годах. Он создал в своем институте евгенический отдел и также организовал Русское евгеническое общество¹, печатным органом которого стал «Русский евгенический журнал». Однако начавшиеся в 1929 г. гонения на евгенику привели не только к ликвидации отдела и общества, но и послужили поводом для травли Кольцова в 1937 г. Вот как рассказывает он о том времени: *Вспомнили об этой несчастной статье² в 1937 г. президент Академии сельхознаук Муралов и Яковлев³. Они окрестили меня за нее мракобесом и фашистом. Кольцов отказывается признавать евгенические ошибки и в декабре 1938 г. просит снять свою кандидатуру в действительные члены АН СССР. В январе 1939 г. в «Правде» появляется письмо «Лжеученым не место в Академии наук», подписанное А.Н.Бахом и другими. В ответ Кольцов пишет отважное письмо Сталину, завершая его так: Мне 66 лет, и я спокойно отношусь к тому, где и при каких материальных условиях мне придется прожить немногие оставшиеся годы моей жизни, не заслуженно оплеванным в глазах миллионов советских граждан. Но, конечно, мне жаль, очень жаль своего института, если он будет разрушен, жаль потому, что я считаю его ценным для развития биологической науки в Советском Союзе, а также потому, что я очень люблю работающую в нем с великим увлечением молодежь. Видимо, благодаря этому письму Кольцова не арестовали, но травля в Академии наук продолжалась. Весной 1939 г. Президиум рассмотрел вопрос «Об усилении борьбы с имеющимися лженаучными извращениями» и постановил создать комиссию для ознакомления с работой Института экспериментальной биологии и его руководителя Кольцова (все это происходило на фоне выдвижения Лысенко в академики!).*

Кольцов не признал своих ошибок, и Президиум решает, что «оставлять его на высоком посту члена-корреспондента Академии наук СССР и академика ВАСХНИЛ, а также директором института нельзя, политически недопустимо». Но все же Кольцов остался на свободе. Он мог пользоваться только своей личной лабораторией, и не в его силах было остановить разрушение института и помочь его сотрудникам.

В конце ноября 1940 г. Кольцов приехал в Ленинград на научную конференцию. Он готовился выступить на юбилее Московского общества испытателей природы с программным докладом «Химия и морфология». «Эта речь должна была



Любимая скамейка в Кропотове.

дать широкую и оригинальную интерпретацию клеточных структур в их статике и динамике, на основе глубокого синтеза новейших открытий и представлений в области субмикроскопического строения органических веществ и собственных экспериментальных данных ученого. Но на торжественном заседании было прочтено лишь начало речи и не самим автором»⁴. Н.К.Кольцов умер 2 декабря 1940 г. Официальная причина смерти — инфаркт и последующая ошибка врача, которая привела к тромбоэмболии⁵.

Эту огромную утрату тяжело переживали все, кто знал Кольцова, и в первую очередь многочисленные ученики, продолжившие его дело. Один из них — Н.В.Тимофеев-Ресовский — спустя годы вспоминал: *Прямая и не прямая кольцовская школа создавалась непосредственными учениками, учениками и приятелями его учеников, часто просто людьми, знавшими Кольцова лично или знавшими его работы. Вся эта группа ученых образовала огромную школу экспериментальной биологии в России в конце 20-х годов⁶. Говоря об истоках отечественной биологии, В.А.Энгельгардт отмечал: «С полным правом можно поставить рядом с друг другом деятельность создателей научных школ в нашей стране — с одной стороны Н.К.Кольцова, с другой — А.Ф.Иоффе»⁷. ■*

¹ См. в номере: Голубовский М.Д. Становление генетики человека. С.53.

² Речь идет о статье 1922 г., посвященной евгенике.

³ Я.А.Яковлев — заведующий сельскохозяйственным отделом ЦК ВКП(б).

⁴ Астауров Б.Н. Памяти Николая Константиновича Кольцова // Природа. 1941. №5. С.117.

⁵ Е.В.Раменский, автор новой книги о Н.К.Кольцове, изучив архивные материалы, пришел к заключению, что сердечная недостаточность, приведшая к смерти, была спровоцирована пищевым отравлением.

⁶ Цит. по: Тимофеев-Ресовский Н.В. Указ. соч.

⁷ Энгельгардт В.А. У истоков отечественной молекулярной биологии // Природа. 1972. №6. С.64.

Родоначальник исследований цитоскелета

Ю.М.Васильев

Николай Константинович Кольцов из той редкой группы ученых, которые в течение всей творческой жизни занимаются одной группой проблем и потому могут обобщить результаты своих многолетних трудов, соединив их в одной монографии.

Первое описание фибриллярных образований в цитоплазме клеток Кольцов опубликовал в немецком журнале «Archiv für mikroskopische anatomie und entwicklungsmechanik» (1906). Для выявления этих структур он использовал замечательный метод: клетки помещались в среду с повышенным осмотическим давлением и затем под микроскопом выявлялись участки фибриллярного вида, сохранявшие свой объем, несмотря на частичное сжатие окружающей цитоплазмы. Несомненно, это были структуры, позднее названные цитоскелетом.

Много лет спустя, прочитав книгу Кольцова «Организация клетки» (1936), я с удивлением убедился, что речь идет не об отдельной частной работе, а о начале большой серии исследований о волокнистых структурах клеток, которые Николай Константинович суммировал в упомянутой книге. В ней последовательно изложены работы о многообразных, в основном волокнистых структурах самых разных клеток. Подробно изучена морфология спермиев множест-



Юрий Маркович Васильев, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией механизмов канцерогенеза Российского онкологического научного центра им.Н.Н.Блохина, руководитель группы клеточных регуляций в отделе математических методов в биологии НИИ физико-химической биологии им.А.Н.Белозерского. Основные научные интересы — биология нормальных и опухолевых клеток, в том числе молекулярные механизмы реорганизации цитоскелета.

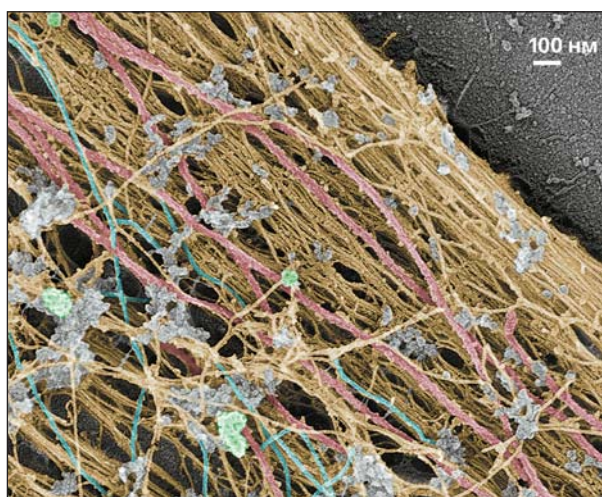
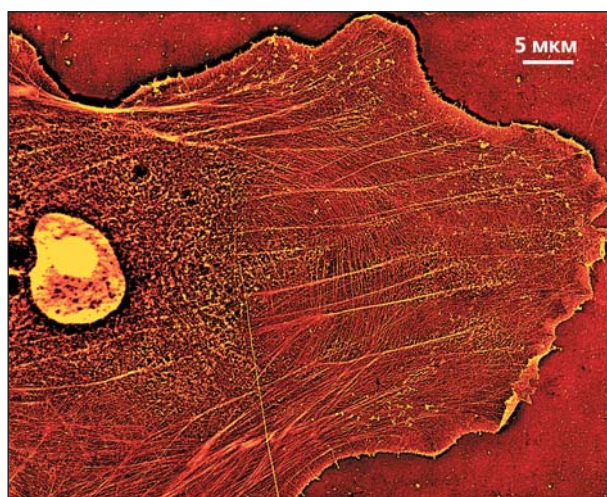
ва объектов (в особенности десятиногих раков), подвижность и изменение параметров под влиянием внешних агентов (в частности, осмотического давления, ионного состава и т.д.). Вслед за этими экспериментальными работами в книге помещены теоретические обобщения, собранные в разделе «Статьи, доклады и речи».

Теоретический анализ проблем клеточной биологии Кольцов вел на уровне последних достижений физической химии того времени. Он стремился объяснить развитие волокнистых структур процессами полимеризации белковых молекул в фибриллы, как это происходит при свертывании крови или молока, которое сопровождается линейной полимеризацией молекул белка и их групп (мицелл). Линейные полимеры из мицелл могут затем складываться в параллельные пучки. Эти

механизмы, безусловно, работают во многих процессах формирования волокнистых структур, а это значит, что гипотезы Кольцова до сих пор верны.

В начале прошлого века было мало известно об участии синтеза белковых предшественников в образовании сложных многомерных органелл, а также о роли отличных от белков молекул в образовании внутриклеточных структур. В первую очередь речь идет, конечно, о нуклеиновых кислотах, роль которых стала очевидной лишь в 40–50-х годах XX в. Тем не менее предположение Кольцова о роли полимеризации белковых молекул в формировании простейших клеточных структур остается и сейчас вполне актуальным.

В настоящее время мы можем выделить среди волокон цитоскелета несколько типов, различающихся по морфологии, химическому составу и функции.



Микрофотографии цитоскелета фибробласта при разном увеличении, сделанные с помощью электронного микроскопа методом платиновых реплик. Слева — видны многочисленные фибриллярные структуры, заполняющие клетку, справа — можно различить все типы фибрилл: актиновые микрофиламенты отмечены желтым цветом, микротрубочки — розовым, промежуточные филаменты — голубым.

Фото Т.М.Свиткиной

Микротрубочки (диаметр 25 нм) состоят из белков группы тубулинов и растут от центриолей или близких к ним структур. Микротрубочки выполняют множество функций: например, определяют полярность вытянутых клеток, движение жгутиков и ресничек, стабилизируют направления движений различных органелл и форму клеток.

Промежуточные филаменты (диаметр 9–10 нм) образованы белками группы виментина и кератинов. Эти волокна связаны с адгезионными структурами и специфичны по белковому составу для разных органов. У человека выделено несколько десятков разных эпидермальных кератинов, различающихся по локализации в разных участках кожи: на подошве, ладони, лице и т.д. Главная функция этих филаментов, по-видимому, — механическая. Они замечательно точно адаптируются (клетки кожи вырабатывают различные кератины) к физиологическим потребностям разных участков кожи.

Актиновые волокна и комплексы актинов с миозинами многих типов состоят из соответствующих белков и способны

сокращаться. У этих волокон очень большое число вариантов: поперечно-полосатые и гладкие мышечные структуры; сети, состоящие из комплексов актина с мембранным белком спектринном; сети и пучки полимеров различных молекулярных вариантов актинов и т.д. Возможно, к их числу относятся и те волокна цитоскелетных образований, которые впервые наблюдал Кольцов. Точная химическая природа этих «волоконце» до сих пор не определена, однако можно предположить, что они имеют актиновую природу и образуются путем сравнительно простой полимеризации белковых фибрилл из мицелл, растворенных в жидкой части цитоплазмы. Помимо белков в состав цитоскелета входят углеводные и липидные компоненты, к которым могут обратимо присоединяться фосфатные группы, а также ионы, в особенности кальция. Образование более сложных структур цитоплазмы может быть связано со специализированными «ядрами» и с процессами синтеза из предшественников. Специальные группы ферментов (киназ, фосфатаз и др.) контролируют взаимодействие белков цитоскелета с присоеди-

няемыми небелковыми компонентами. Эти обратимые реакции существенно меняют такие функции цитоскелета, как форма, подвижность и др. Однако еще многое предстоит выяснить.

Есть основания предполагать, что обратимые функциональные изменения микротрубочек могут определять сложные физиологические процессы — направленные движения клеток или память в центральной нервной системе. Кольцов создал основу для анализа простейших механизмов образования и функционирования различных цитоплазматических структур. Начатая им работа сейчас вырастает в специальную проблему, которая еще подлежит экспериментальному анализу. И здесь остается актуальным положение, высказанное Кольцовым в конце его классической книги: «Основной вывод моего сообщения заключается в том, что физиологии развития совершенно необходимо выйти из своего теперешнего состояния блестящей изоляции. Это, впрочем, в равной мере относится и к генетике. Только объединение этих двух наук между собой, а также с цитологией и биохимией создаст единую

науку, которая может разрешать общие биологические проблемы. Первые шаги к такому объединению трудны. Мы поневоле должны начинать синтез с построения некоторых гипотез, может быть, и не вполне обоснованных, и отсюда идти дедук-

тивным путем к выводам, которые и подлежат экспериментальной проверке методами каждой из четырех объединенных наук. Поэтому я нисколько не смущаюсь тем, что многие из развиваемых мной здесь гипотетических соображений пока-

жутся рискованными и впоследствии будут, может быть, опровергнуты. Но лучше работать с плохими гипотезами, которые можно опровергнуть, чем без всяких гипотез, когда неизвестно, что надо доказывать или опровергать».

Цитоскелет — современный взгляд на архитектуру клетки

И.Б.Алиева, Р.Э.Узбеков

Фибриллярные образования в цитоплазме клеток, которые, как известно, описал еще в начале прошлого века Н.К.Кольцов, назвав их цитоскелетом (от греч. *κίτος* — клетка), до сих пор находятся в центре пристального внимания клеточных биологов во всем мире. Более того, сформулированные Кольцовым положения послужили отправной точкой для дальнейшего изучения организации и функций этих клеточных структур, а также позволили продвинуться в познании истинных механизмов внутриклеточных процессов в целом. Так что же представляет собой скелет клетки, или цитоскелет?

«Скелет» — хорошо всем знакомое понятие, обозначающее что-то твердое и прочное, аналогичное костному скелету, который удерживает наше тело со всеми его мышцами и внутренними органами. Надо сказать, что скелет бывает не только внутренний, как у человека или многих других животных, но и внешний, как, например,

хитиновый покров у насекомых или ракообразных. У клеток некоторых типов тоже есть внешний скелет: например, форму большинства клеток растений поддерживает прочная клеточ-

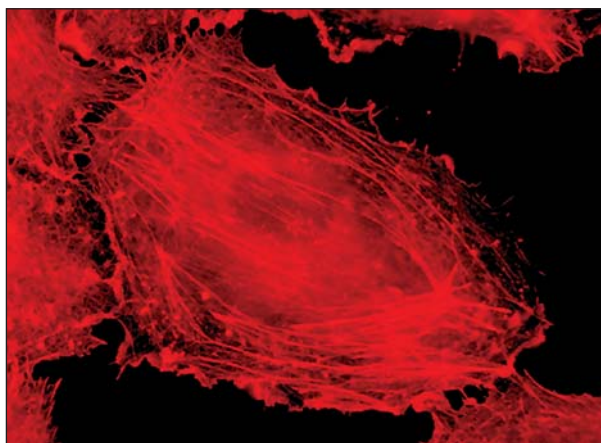
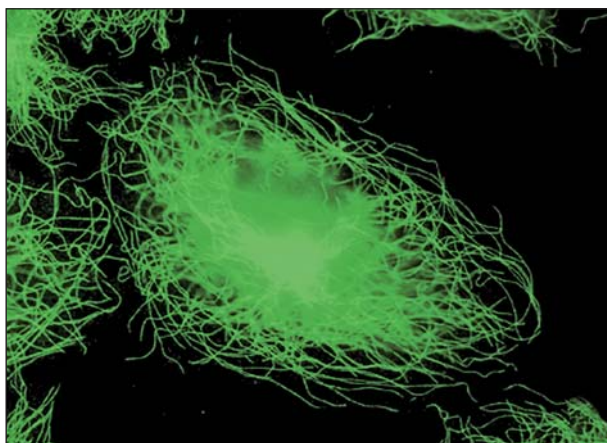
ная стенка, которая располагается снаружи от мембраны клетки. Внутренний ее скелет (или цитоскелет, состоящий из описанных Кольцовым филаментов), как и скелет целостного



Ирина Борисовна Алиева, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ физико-химической биологии им.А.Н.Белозерского МГУ им.М.В.Ломоносова, заведующая кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Российского университета дружбы народов. Область научных интересов — цитоскелет клетки, строение и функции центросомы и связанных с ней структур.



Рустем Эдуардович Узбеков, доктор биологических наук, ассоциированный профессор факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им.М.В.Ломоносова, научный инженер департамента микроскопии Университета Франсуа Рабле (Тур, Франция). Занимается исследованием центросомы и входящих в ее состав белков в клетках различных тканей и органов.



Система микротрубочек (слева) и актиновых микрофиламентов (справа) в клетке эндотелия аорты человека. Двойная иммунофлуоресцентная окраска на тубулин (зеленый цвет) и актин (красный цвет).

Фото И.Б.Алиевой

организма, должен обладать определенными свойствами: прочность конструкции должна сочетаться с возможностью направленно менять форму клетки. На уровне организма с этой двуединой задачей справляются помимо костей суставы и мышцы. А как же она решается на клеточном уровне?

Прежде чем ответить на этот вопрос, заметим, что всплески наибольшего интереса ученых к цитоскелету всегда были связаны с появлением новых методов исследования или анализа полученных данных. Развитие экспериментальных подходов и совершенствование методов микроскопии позволили установить, что фибриллярные структуры клетки не однородны, они представлены волокнами трех разных типов — микротрубочками, микрофиламентами и промежуточными филаментами (см. микрофотографии в статье Ю.М.Васильева). Определить их различия по толщине с точностью до нанометров позволил метод электронной микроскопии, а по химическому составу — современные методы биохимии и иммунохимии.

С появлением видеомикроскопии (метода прижизненных наблюдений за клетками) и совершенствованием методов анализа изображения стало возможно определять динамические

характеристики цитоскелетных структур и выявлять факторы, влияющие на изменение динамики этих волокон в зависимости от функционального состояния клетки. Оказалось, что сам термин «цитоскелет» не совсем точно отражает природу фибрилл: и микротрубочки, и микрофиламенты — не статичные, а, напротив, высокодинамичные структуры клетки. Они постоянно удлиняются или укорачиваются, причем очень быстро и непрерывно обмениваясь с пулом растворенных в цитоплазме белков (например, время обмена микрофиламентов на краю клетки составляет всего несколько секунд [1]). Эта так называемая динамическая нестабильность позволяет микротрубочкам, согласно современному представлению, выполнять внутриклеточный поиск. Они могут быстро обнаруживать необходимые мишени, обладают высокими адаптационными возможностями и способны к быстрой реорганизации. Все это делает цитоскелет в целом хорошо приспособленным к разнообразным изменениям при осуществлении клеточных функций. Динамические характеристики микротрубочек и микрофиламентов влияют не только на жизнедеятельность клетки, но и на ее расщепление, поляризацию и движение.

Несмотря на то, что все цитоскелетные структуры состоят из филаментов, образованных линейными полимерными белками, функции и механизм их реализации существенно различаются. Рассмотрим теперь подробнее эти три основных компонента цитоскелета.

Микротрубочки

Микротрубочки представляют собой полые неветвящиеся цилиндры с внешним диаметром 25 нм и внутренним — 14 нм. Их стенки состоят из полимеризованных молекул белков α - и β -тубулинов, объединенных в димеры.

Микротрубочки — полярные структуры. Впервые это было установлено в опытах по полимеризации растворенного тубулина, выделенного из мозга

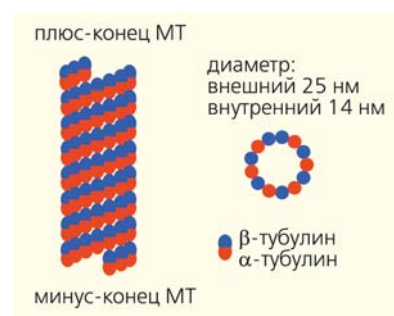
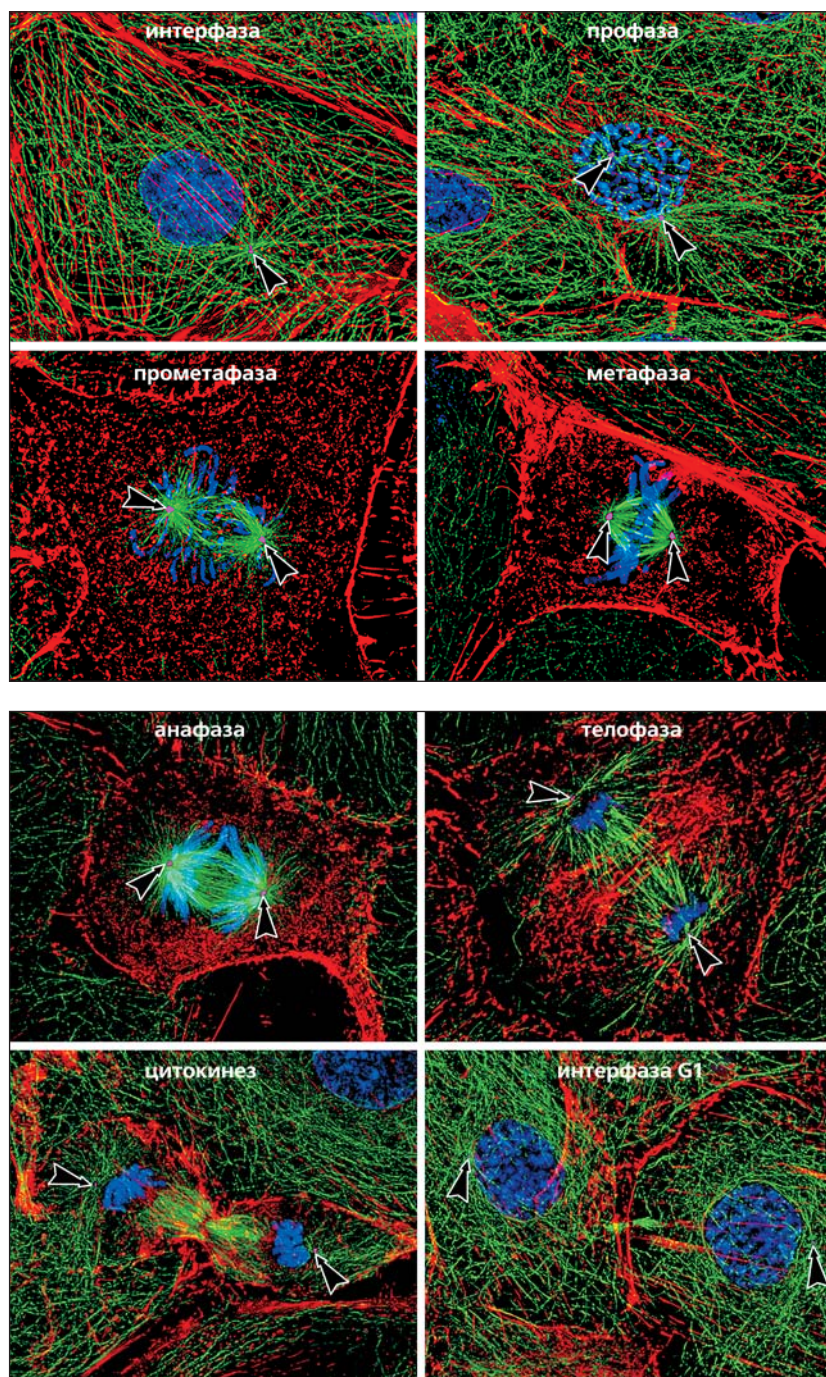


Схема строения микротрубочек.



Система микротрубочек в клетке линии PtK1 в интерфазе и в митозе (стадия митоза указана на рисунке). Тройное иммунофлуоресцентное окрашивание выявляет микротрубочки (зеленый цвет), актин (красный), γ -тубулин (пурпурный). ДНК ядра окрашена в синий цвет. Положение centrosом показано стрелками.

Фото А.Л.Ходякова

быка. В ходе эксперимента выяснилось, что на одном конце (плюс-конце) затравки микротрубочки растут значительно быстрее, чем на противоположном (минус-конце). Поляр-

ность микротрубочек обусловлена ориентацией α - и β -тубулинов в димерах: β -тубулин обращен на плюс-конец микротрубочки, α -тубулин — на минус-конец. Гетеродимеры вытянуты

в линейные цепочки (протофиламенты), из которых образуется спиральный циклический комплекс — микротрубочка. Обычно на ее поперечном сечении выявляется 13 протофиламентов, но иногда встречаются микротрубочки с меньшим (11 и 12) или большим (14—17) их числом.

Каждый из белков димера способен связывать гуаниновый нуклеотид (ГДФ или ГТФ): α -тубулин — молекулу ГТФ, которая не гидролизуется, β -тубулин — ГДФ или ГТФ. β -тубулин одного гетеродимера связывает ГТФ и соединяется с α -тубулином другого гетеродимера, при этом ГТФ гидролизуется до ГДФ, поэтому на растущем конце всегда образуется участок из негидролизованного тубулина.

При формировании микротрубочки между гетеродимерами возникает два типа связей: продольные («голова-хвост») — между двумя соседними димерами в протофиламенте и латеральные — между двумя параллельными протофиламентами, составляющими стенку микротрубочки. Продольные связи сильнее латеральных, поэтому во время разборки микротрубочки на ее конце можно видеть короткие участки отделившихся друг от друга филаментов.

Кроме тубулина в состав микротрубочек входят ассоциированные с ними белки, или MAP (от англ. Microtubule Associated Proteins), набор которых зависит от клеточного типа и определяет в значительной степени химические и динамические свойства микротрубочек.

Микротрубочки — динамические структуры. В клетке они постоянно растут (полимеризуются) и разбираются (деполимеризуются), причем эти процессы протекают непрерывно. Скорость полимеризации и деполимеризации довольно высока (20—60 мкм/мин), а продолжительность каждой фазы измеряется десятками секунд. Процесс укорачивания микротрубочек называют катастрофой, а удлинение — спасением. Явление

постоянной полимеризации-деполимеризации микротрубочек впервые описано в работах Т.Митчисона и М.Киршнера, которые назвали его динамической нестабильностью [2, 3].

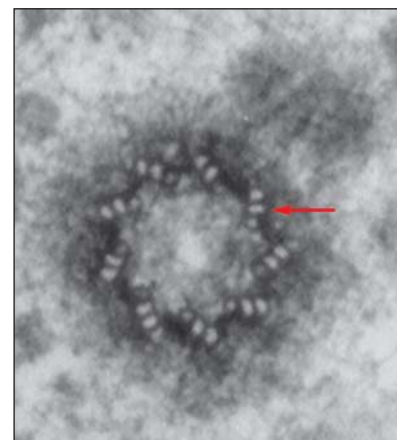
Центром организации микротрубочек, как правило, становится centrosoma*. Связанные и не связанные с ней микротрубочки по свойствам отличаются друг от друга. В некоторых клетках микротрубочки, не связанные с centrosoma, подвергаются постоянной перестройке (тредмиллингу): тубулиновые субъединицы добавляются преимущественно к плюс-концу микротрубочки и отщепляются на минус-конце. Происходит непрерывный «круговорот» субъединиц тубулина, который сопровождается их передвижением от плюс-конца к минус-концу.

Тредмиллинг можно наблюдать в живой клетке, если ввести в нее флуоресцентную метку в низкой концентрации. Каждая микротрубочка в клетке будет приобретать свой, индивидуальный рисунок свечения, так как меченый тубулин включается равновероятно с эндогенным, немеченым тубулином. О прохождении тредмиллинга в клетке можно говорить, если микротрубочка передвигается, но «рисунок» первое время остается на месте, а затем постепенно исчезает со стороны ее минус-конца. Тредмиллинг требует участия вспомогательных белков и не может происходить в растворе очищенного тубулина.

Существенные результаты, позволяющие понять динамические свойства микротрубочек, были получены в экспериментах с так называемыми анти-микротрубочковыми ядами. Ингибирующее действие растительного алкалоида колхицина на деление клеток было уже известно с 30-х годов XX в. [4]. Э. де Гарвен и У.Бернгард доказали, что такой эффект колхицина

связан с дезорганизацией веретена и деполимеризацией микротрубочек (по терминологии того времени — нитей веретена) [5]. На основании своих экспериментов С.Иное предположил, что веретено — динамичная структура, которая разрушается вследствие нарушения равновесия между полимеризацией и деполимеризацией микротрубочек [6]. Использование анти-микротрубочковых ядов позволило исследовать динамические свойства микротрубочек и в «интерфазных» клетках, т.е. в период между их делениями.

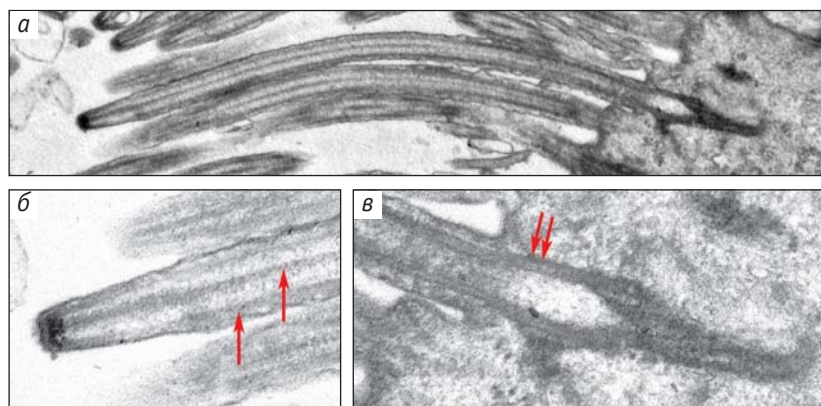
Микротрубочки — эволюционно древние филаменты цитоскелета. Они встречаются в клетках всех эукариотических организмов и составляют структурную основу многих постоянных и временных компонентов цитоплазмы: митотического веретена, центриолей, базальных телец, ресничек и др. Универсальность микротрубочек, с одной стороны, и многообразие содержащих их клеточных структур, с другой, объясняется существованием различных модификаций и самих микротрубочек, и их белков. Во-первых, в любом организме существуют несколько изоформ как α -, так и β -тубулина. У позвоночных их обычно от двух до семи для каж-



Микротрубочки (помечены стрелкой), образующие стенку центриоли в культивируемой клеточной линии, полученной из почки эмбриона свиньи. Справа сверху видна растущая новая центриоль — процентриоль.

Фото Р.Э.Узбекова

дой из субъединиц, причем в одной и той же клетке могут одновременно присутствовать до пяти изоформ β -тубулина [7–10]. Во-вторых, молекулы тубулина могут изменяться и после их синтеза на рибосомах. Такие посттрансляционные модификации — введение остатка уксусной кислоты (ацетилирование) или фосфата (фосфорилирование), включение или удаление тирозина (тирозилирование-де-тирозилирование) и т.д. — про-



Ресничка и базальное тельце в клетке ресничного эпителия яйцевода свиньи. а — общий вид реснички с базальным тельцем, б и в — увеличенные изображения кончика реснички и базального тельца. Одиночными стрелками (б) обозначены микротрубочки аксономы реснички, двойной стрелкой (в) — микротрубочки базального тельца.

Фото Р.Э.Узбекова

* Подробнее см.: Алиева ИБ, Узбеков РЭ. Клеточный концертмейстер // Природа. 2007. №5. С.3–12.

исходят, как правило, вблизи вариабельного С-конца [8, 11]. Надо сказать, что тубулин — один из рекорсменов по количеству возможных изменений, причем некоторые из них (детирозилирование, полиглутаминирование и полиглицилирование) характерны только для него. В третьих, свойства микротрубочек, напомним, существенно меняются в результате взаимодействия тубулина с дополнительными белками MAP.

Актиновые филаменты

Актин — один из наиболее универсальных и консервативных белков в живом мире. Существует множество изоформ актина, которые у разных организмов почти идентичны по аминокислотным последовательностям, но отличаются по функциям. У млекопитающих, в том числе у человека, известно три изоформы актина (α , β и γ), которые кодируются шестью генами, причем четыре из них «отвечают» за варианты α -актина различных мышц.

Актин может быть как в форме глобулярного мономера (G-актин), так и линейного полимера, или филамента (F-актин). Мономерный актин, белок размером 43 кДа, состоит из двух соединенных подвижной связкой доменов, между которыми находится большое углубление (карман), где расположены участки связывания нуклеотидов и двухвалентных катионов, в физиологических условиях занятые АТФ и Mg^{2+} . При полимеризации G-актина образуются самые тонкие в клетке фибриллы, диаметром всего около 6–8 нм, поэтому их также называют актиновыми микрофиламентами или просто микрофиламентами. Они напоминают двойную закрученную вправо нить бус, где каждая «бусина» (субъединица) контактирует с четырьмя соседними, причем в продольном и латеральном направлениях. Микрофиламенты могут достигать длины порядка тысяч субъединиц и довольно прочны — если и ломаются, то при резком изгибе.

Мономеры и филаменты находятся в обратимом динамическом равновесии. Процессы по-

лимеризации и деполимеризации в клетке регулируются разнообразными белковыми ансамблями, которые, связываясь с мономерами или филаментами, контролируют переход между ними. Скорость полимеризации микрофиламентов зависит от концентрации в клетке G-актина. Если его больше, чем F-актина, один из концов образовавшейся нити (оперенный, или плюс-конец, который находится со стороны подвижной связки в мономере), быстро связывается с G-актином и поэтому растет быстрее, чем противоположный (заостренный, или минус-конец, — со стороны кармана в мономере). На растущем конце нити актина встраиваются мономеры, соединенные с АТФ. По мере нарастания полимера происходит гидролиз этого тринуклеотида, и мономеры остаются связанными с АДФ. Молекулы актина с АТФ прочнее взаимодействуют друг с другом, чем мономеры с АДФ. При определенной концентрации, называемой равновесной, полимеризация на одном из концов может сопровождаться деполимеризацией филамента на противоположном конце, такой филамент как бы плывет по клетке, почти не меняя своей длины.

Стабилизация всех индивидуальных филаментов в единую сеть осуществляется в результате взаимодействия с актинсвязывающими белками. Одни из них могут стабилизировать концы филаментов, другие (например, филамин и α -актинин) образуют латеральные связки между нитями F-актина, третьи (например, фибрин) стимулируют формирование пучков филаментов и т.д. Долгое время считалось, что актин может формировать только линейные филаменты, однако Т.М.Свиткина доказала, что актиновые микрофиламенты на периферии клетки могут ветвиться. Происходит это благодаря тому, что на латеральной поверхности микрофиламентов может располагаться комплекс белков

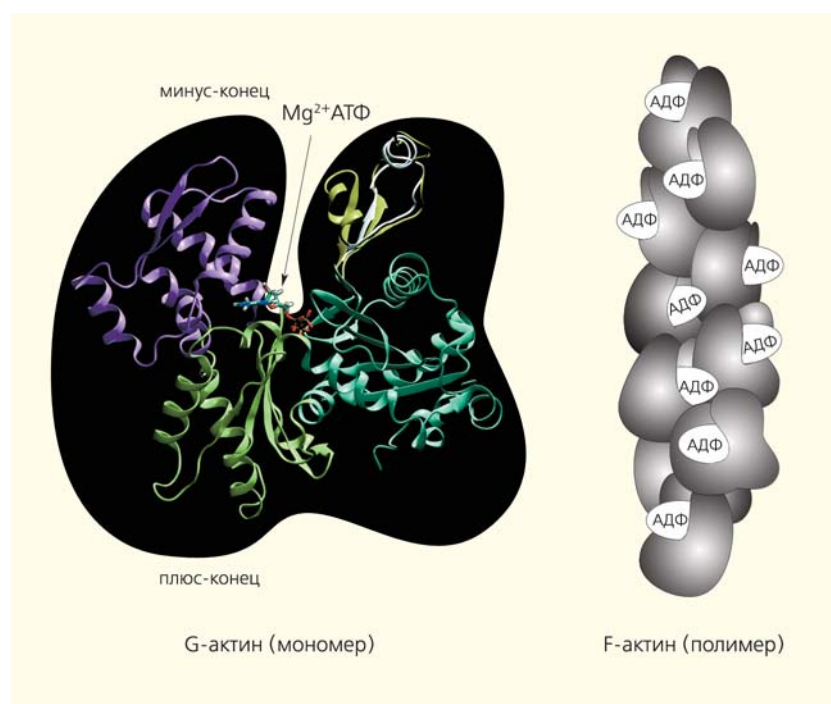


Схема полимеризации актиновых микрофиламентов.

Агр 2/3. В этих изящных экспериментах использовался метод платиновых реплик, полученных с клеток, лишенных мембраны и зафиксированных в условиях стабилизации цитоскелетных структур.

Где располагаются и какие функции выполняют актиновые микрофиламенты в клетках? Описано два основных типа их внутриклеточной локализации — так называемые стресс-фибриллы, образующиеся в цитоплазме клеток, и сеть филаментов (кортекс), подстилающих изнутри клеточную мембрану. Взаимодействуя с ней и с концами стресс-фибрилл, актиновый кортекс способствует закреплению формы клетки. В этой зоне он очень динамичен, постоянно обновляется и перестраивается. При деполимеризации актина часть цитоплазмы перетекает по направлению движения клетки, затем клеточная мембрана связывается с субстратом, и форма клетки стабилизируется за счет полимеризации актиновой сети. Клеточная мембрана может также продавливаться растущими микрофиламентами. Если они собираются в узкий пучок, то образуется тонкая филоподия, если же происходит рост актиновых филаментов сразу на большой площади по нескольким смежным направлениям, возникает широкая ламеллоподия. Далее тело клетки подтягивается благодаря ассоциации ведущего края с актиновыми стресс-фибриллами.

Хорошо известно, что актин наряду с миозином — основной компонент скелетных мышц. Не станем подробно останавливаться на строении мышечных волокон, отметим лишь, что их сокращение происходит за счет перемещения друг относительно друга «толстых» миозиновых нитей и «тонких» актиновых. Поскольку концы актиновых нитей закреплены на так называемых Z-полосках, то скольжение приводит к сближению этих полосок и к сокращению длины всей мышцы. Принцип скольжения

одних белков относительно других с использованием энергии АТФ считается базовым для работы всех цитоскелетных структур, связанных с внутриклеточной подвижностью. Смещение — это всегда результат сбалансированного взаимодействия различного рода молекулярных белковых комплексов. Другое дело, что сам механизм взаимодействия предполагает «перескакивание» связующих элементов с одного места на другое за счет изменения конформации белковой молекулы. Но это циклически повторяющийся процесс — молекула периодически возвращается к своей прежней конформации, а не последовательно удлиняется.

Изменение формы немышечных клеток также связано с взаимодействием актиновых филаментов с молекулами миозинов, которые состоят из хвостовой части, шейки, которая связывает регуляторные молекулы, и головки, взаимодействующей с F-актином. При изгибе шейки головка перемещается на 5–25 нм в сторону более быстро растущего плюс-конца актинового филамента. Затем шейка связывается с расположенной рядом молекулой актина, снова меняет конфигурацию и миозин перемещается (или актиновый филамент сдвигается относительно миозина). Как и в клетках мышц, на это расходуется энергия гидролиза АТФ, однако в данном случае миозин в немышечных клетках обычно не образует фибрилл, микрофиламенты перемещаются за счет фиксации хвостового домена молекулы миозина на других клеточных компонентах. В микроворсинках, например, хвосты закреплены на внутренней стороне мембраны ворсинки, а головки связаны с актиновыми пучками, что может привести к укорочению микроворсинок.

Многие функции микрофиламентов были изучены благодаря использованию веществ, специфически разрушающих актиновые филаменты, в частности, цитохалазинов и латран-

кулинов. Если делящуюся клетку обработать одним из этих соединений, то митоз будет проходить нормально вплоть до телофазы. Однако в тот момент, когда в нормальной клетке параллельно с деконденсацией хромосом начинается разделение цитоплазмы (цитокинез), в присутствии латранкулина этого не происходит. Образуется двуядерная клетка. Таким образом было доказано, что актиновые микрофиламенты имеют принципиальное значение в цитокинезе.

Промежуточные филаменты

Диаметр промежуточных филаментов составляет около 10 нм. Встречаются они во всех клетках животных (у растений их нет) и в зависимости от типа ткани состоят из разных белков, обладающих сходной аминокислотной последовательностью в центральной части молекулы. Основная конструкция промежуточных филаментов — мономер, напоминающий канат. Две молекулы белков скручиваются друг относительно друга в спираль и формируют димер, далее диме-

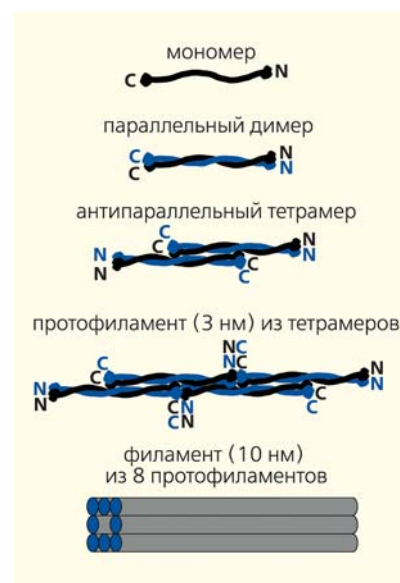
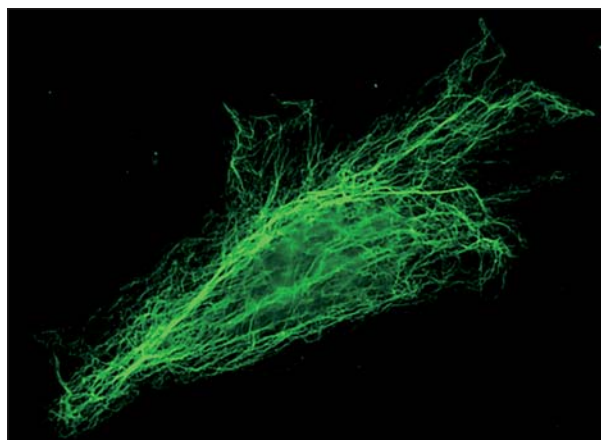
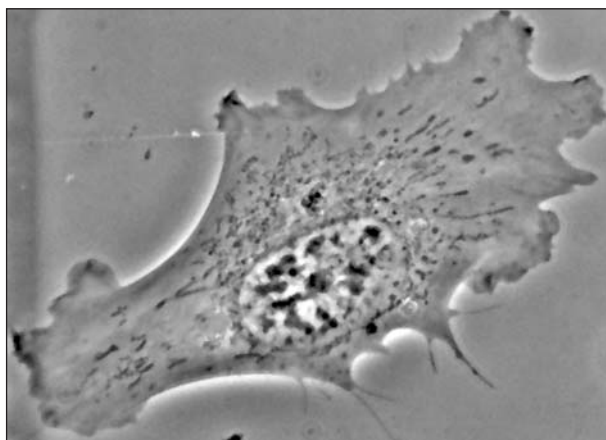


Схема сборки промежуточных филаментов.



Фазовоконтрастная (слева) и флуоресцентная микрофотографии виментиновых филаментов в клетке линии 3Т3.

Фото А.А.Минина

ры образуют тетрамеры, а те в свою очередь — протофиламенты. Сформированный промежуточный филамент в поперечном сечении состоит из восьми протофиламентов.

В сравнении с актиновыми филаментами и микротрубочками, промежуточные филаменты обладают большой химической и физической устойчивостью, поэтому именно они более других претендуют на роль структур, поддерживающих форму клеток. С этим связано повышенное количество промежуточных филаментов в клетках таких тканей, как кожа и мышцы.

Из кератинов (около 30 родственных белков) образованы так называемые тонофиламенты (от греч. *tonos* — натяжение, напряжение) эпителия. Их пучки прочно связаны с встроеными в клеточную мембрану структурами (десмосомами), которые обеспечивают прочное соединение между клетками. Такая жесткая сеть позволяет выдерживать большие механические нагрузки клеткам кожи и ее производных — волос и ногтей у человека, а также рогов, копыт, перьев и чешуи животных.

Еще одни белки филаментов — виментины — отвечают за поддержание целостности клеток соединительной ткани, эндотелия и крови. Эти белки обнаружены, например, в подвижных фибробластах и макрофа-

гах, а также в клетках костей (остеобластах) и сосудов (эндотелии и гладких миоцитах). Сходные с виментинами белки — десмины — формируют промежуточные филаменты в мышечных тканях (за исключением миоцитов сосудов) и играют важную роль в организации миофибрилл, обеспечивающих сокращение мышц сердца, скелета и т.д.

В клетках глии и в нейронах промежуточные филаменты (нейрофиламенты) формируются из специфических белков. Длинные пучки нейрофиламентов придают необходимую прочность отросткам нервных клеток — аксонам и дендритам. Филаменты, содержащие глиальный фибриллярный кислый белок, встречаются только в клетках глии — астроцитах и олигодендрокитах.

Белки промежуточных филаментов есть не только в цитоплазме, но и в ядре. Его мембрану подстилает фибриллярная прочная сеть (ядерная ламина), сформированная одинаково ориентированными полимерами белков — ламинов. Ядерная ламина — своего рода внутренний каркас (кариоскелет), который сохраняет целостность ядра даже при разрушении клеточных мембран (например, детергентами). Однако функции ламинов этим не ограничиваются, они задействованы на раз-

ных фазах митоза и стадиях индивидуального развития.

Хотя промежуточные филаменты обладают уникальными механическими свойствами, для поддержания формы клетки они нуждаются в связи с микротрубочками. При их разрушении, например, пучки этих филаментов концентрируются вокруг ядра — возникает их «коллапс». Впоследствии выяснилось, что все компоненты цитоскелета работают в клетке взаимосвязанно, причем как на структурном, так и на функциональном уровнях, и любой сбой в работе может вызвать патологии развития и жизнедеятельности всего организма.

Единый комплекс

Исследования взаимосвязи компонентов цитоскелета начались относительно недавно — когда появились методы, позволяющие избирательно пометить в живых клетках различные внутриклеточные структуры и наблюдать за ними в течение длительного времени. Кроме того, в последнее десятилетие были описаны белки, посредством которых микротрубочки и актиновые филаменты соединяются друг с другом. Открытие межклеточных контактов, скрепляющих соседние клетки клеточного пласта или ткани, и фо-

кальных контактов, обеспечивающих связь клетки с подложкой, на которой она расположена, вызвало предположение, что фибриллярные компоненты клетки и ее адгезивные структуры составляют единый структурно-функциональный комплекс. Очевидно, что для более мобильной координации цитоскелетных фибрилл необходима иная система регуляции, нежели просто их механическое соединение. Клеточные системы, участвующие в кооперативном взаимодействии, должны включать не только структурные компоненты и исполнительные механизмы (цитоскелетные фибриллы, молекулярные моторы, адгезионные рецепторы), но и регуляторные, и сигнальные элементы, контролирующие динамику и взаимодействие этих структурных единиц. Прицельные поиски дали результат — были описаны общие белки-регуляторы (малые ГТФазы — G-белки семейства Rho), которые меняют динамику и организацию как активной системы, так и системы микротрубочек [12, 13].

Итак, согласно современным представлениям, цитоскелет обеспечивает и регулирует клеточные функции, лежащие в основе нормального развития и жизнедеятельности всех многоклеточных организмов: внутриклеточный транспорт, поляризацию и движение клеток, восприятие внешних сигналов, деление и пролиферацию, образование межклеточных контактов, взаимодействие клеток в составе ткани.

Нарушения в динамике отдельных компонентов цитоскелета приводят к драматическим последствиям для тканей. Например, некоторые лекарственные препараты, применяемые в онкологии, способны вызвать смерть больного от отека легкого вследствие развития эндотелиальной дисфункции. Исследования показали, что побочный эффект возникает из-за нарушения нормальной динамики цитоскелетных структур в эндотелиальных клетках.

В современной медицинской практике для идентификации классов промежуточных фила-

ментов используются методы иммуноцитохимического анализа, что имеет большое значение в диагностике опухолей, а следовательно, в прогнозе и выборе тактики лечения. Так, выявление различных форм кератинов свидетельствует о недифференцированных опухолях эпителиального происхождения, карциномах, аденокарциномах. Десмин служит маркером опухолей мышечного происхождения, а глиальный фибриллярный кислый белок — опухолей глиального происхождения.

Все это было бы невозможно без исследований, которые были начаты более века назад нашим выдающимся соотечественником Н.К.Кольцовым и продолжены его многочисленными учениками. Весомый вклад в развитие клеточной биологии внесли и последователи великого биолога — Ю.М.Васильев и Ю.С.Ченцов. Теперь их ученики возглавляют собственные лаборатории и исследовательские группы и продолжают изучение цитоскелета. ■

Литература

1. Amann K.J., Pollard T.D. Cellular regulation of actin network assembly // *Current Biology*. 2000. V.10. P.728—730.
2. Mitchison T., Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth // *Nature*. 1984. V.312. №5991. P.237—242.
3. Mitchison T., Kirschner M. Microtubule assembly nucleated by isolated centrosomes // *Nature*. 1984. V.312. №5991. P. 232—237.
4. Eigsti O.J., Dustin P.Jr. Colchicine — in agriculture, medicine, biology, and chemistry. Ames, Iowa, 1955.
5. Harven E. de, Bernhard W. Etude au microscope électronique de l'ultrastructure du centriole chez les vertébrés // *Z. Zellforsch. u. Mokr. Anat.* 1956. №45. P.1—378.
6. Inoué S. Motility of cilia and the mechanism of mitosis // *Rev. Mod. Phys.* 1959. V.31. №2. P.402—408.
7. Raff E.C. The role of multiple tubulin isoforms in cellular microtubule function // *Microtubules*. NY, 1994. P.85—109.
8. Luduena R.F. Multiple forms of tubulin: different gene products and covalent modifications // *Int. Rev. Cytol.* 1998. №178. P.207—275.
9. Lopata M.A., Cleveland D.W. In vivo microtubules are copolymers of available β -tubulin isotypes: localization of each of six vertebrate β -tubulin isotypes using polyclonal antibodies elicited by synthetic peptide antigens // *J. Cell Biol.* 1987. №105. P.1707—1720.
10. Joshi H.C., Cleveland D.W. Differential utilization of α -tubulin isotypes in differentiating neurites. // *J. Cell Biol.* 1989. №109. P.663—673.
11. MacRae T.H. Tubulin post-translational modifications — enzymes and their mechanisms of action // *Eur. J. Biochem.* 1997. V.244. №2. P.265—78.
12. Bershadsky A.D., Balaban N.Q., Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2003. №19. P.677—695.
13. Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability // *Physiol. Rev.* 2006. V.86. №1. P.279—367.

Организация хромосом: 70 лет спустя

Н.Б.Рубцов

Интерес к организации и функции хромосом проявился у Н.К.Кольцова еще в начале 1930-х годов. Тогда, изучая растущие ооциты разных объектов (тритона, курицы и голубя), он обнаружил индивидуальные хромосомы, которые на разных стадиях развития претерпевали некоторые изменения. Еще в 1927 г. на III Всероссийском съезде зоологов, анатомов и гистологов он сформулировал в своем докладе «Физико-химические основы морфологии» революционный для биологии принцип: *omnis molecule ex molecule* (каждая молекула от молекулы). Он предполагал, что наличие носителей генетической информации, молекул наследственности в клетке, — необходимое условие ее жизни и воспроизводства. В этом докладе он предложил решение сформулированной им в 1924 г. проблемы авторепродукции высокополимерных молекулярных матриц — по его представлению, молекул наследственности: «Если мы признаем, что самой существенной частью хромосомы являются длинные белковые молекулы, состоящие из нескольких десятков или сотен атомных групп радикалов, то моргановское представление о хромосоме как о линейном ряде генов получит ясную конкретную основу. Радикалы хромосомной молекулы — гены — занимают в ней совершенно оп-



Николай Борисович Рубцов, доктор биологических наук, заведующий лабораторией морфологии и функции клеточных структур Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), специалист в области молекулярной цитогенетики, лазерной сканирующей микроскопии. Основные исследования посвящены разработке новых методов анализа хромосом млекопитающих, структурно-функциональной организации и эволюции, а также происхождению и составу В-хромосом.

ределенное место, и малейшие химические изменения в этих радикалах, например отрыв тех или иных атомов и замена их другими... должны являться источником новых мутаций».

В 1938 г., развивая свои идеи, Кольцов писал: «...в основе хромосомы лежит длинная цепная молекула, или мицелла, состоящая из одинаковых длинных молекул, боковые ветви которых — белковые радикалы — являются генами». Крайне интересно взглянуть на «схемы структуры хромосомной молекулы», предложенные Кольцовым (рис.1, 2) [1, 2]. По его представлениям, белковые радикалы генонемы (гены) — это образцы для построения новых белков. Так хромосомы удваивались и синтезировали новые белки, необходимые для жизни организма.

Окончательно сложившуюся гипотезу о молекулярном строении и матричной репродукции хромосом эукариот Кольцов изложил в резюме доклада, подготовленного для VII Международного генетического конгресса (он проходил в Эдинбурге с 23 по 30 августа 1939 г.). Однако поездку на этот конгресс руководство СССР запретило. Тем не менее в журнале «*Drosophila information service*» за 1941 г. было опубликовано резюме доклада (с его текстом можно познакомиться в «Вестнике РАН» [3]).

В 30-х годах уровень развития биологии и биохимии не позволял предположить, что основой «молекулы наследственности» может быть ДНК: считалось, что ее молекулы небольшие по размеру и простые по составу. Так, по мнению Кольцо-

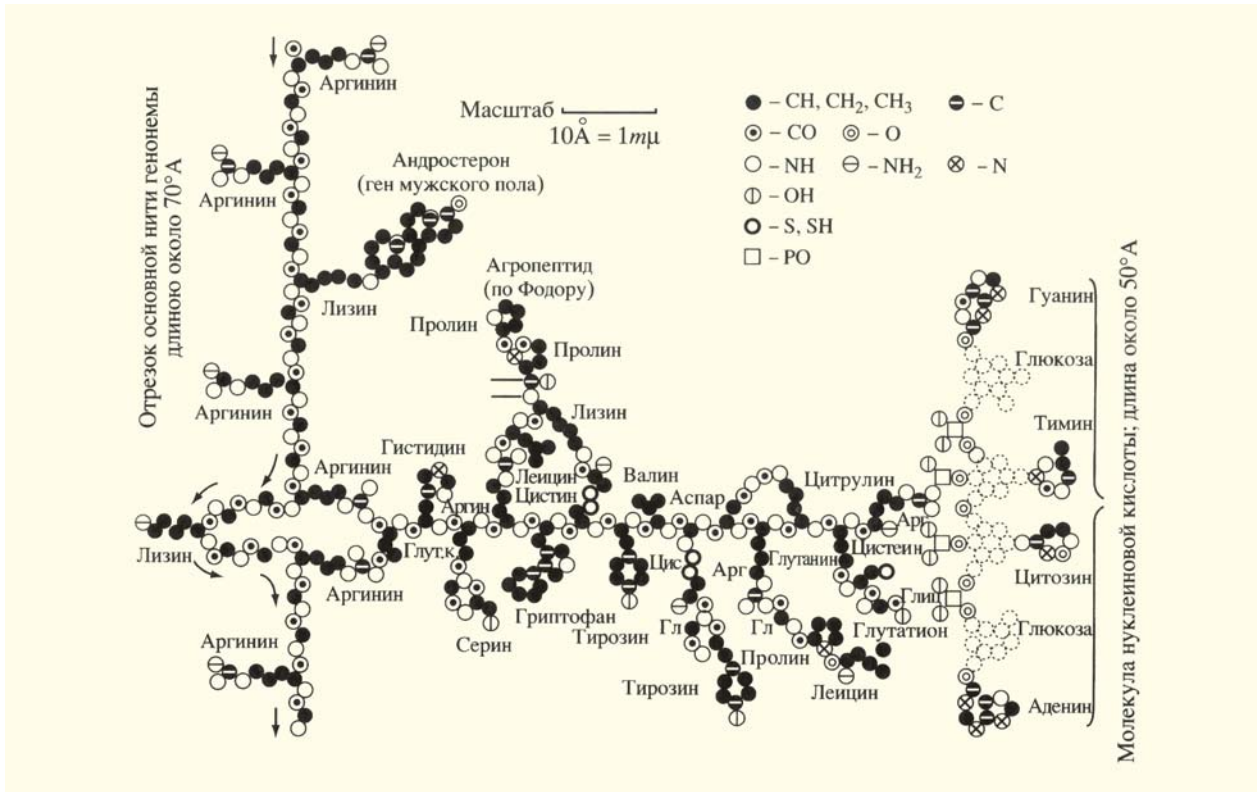


Рис.1. Схема структуры «хромосомной молекулы», предложенная Н.К.Кольцовым [2]. Здесь показаны «небольшой отрезок геномы (вертикальный и горизонтальный) и два связанных с ним гена, из которых один — ген мужского гормона (андростерона). К другому нижнему гену прикреплена молекула тимонуклеиновой кислоты. Все размеры радикалов приведены с более или менее точным соблюдением показанного масштаба».

ва, «...хроматин ни в коем случае не может быть отнесен к генотипу хромосомы, не может быть признан составной частью генов. Это прежде всего твердая защитная корка хромосомы, обособляющая на известных стадиях геномному от кариоплазмы и закрепляющая определенную форму хромосомы, удобную для передвижений при кариокинезе» [4]. Кольцов полагал, что копирование наследственной информации происходит путем «кристаллизации» веществ вдоль молекулы-геномемы: «Она [геномема] несет в себе готовые образцы всех специфических для вида и индивидуума сложных белков и соединений, которые когда-то были выработаны в длинном процессе трудовой эволюции и химический синтез которых каждый раз за-

ново без готового образца, представляется невероятным». И хотя, как показало время, эти представления были ошибочными, основная идея Кольцова о существовании гигантской полимерной молекулы, в которой записана генетическая информация, полностью подтвердилась. Правда, гигантской молекулой, несущей генетическую информацию, оказалась нуклеиновая кислота, которой Кольцов отводил роль «твердой защитной корки хромосомы». Следует отметить, что хотя белки хромосомы и служат шаблонами для новых копий, они выполняют не только защитные и структурные функции — у эукариот они необходимы для правильной работы хромосомных районов. Так, замена в нуклеосоме гистона H3 на специфический

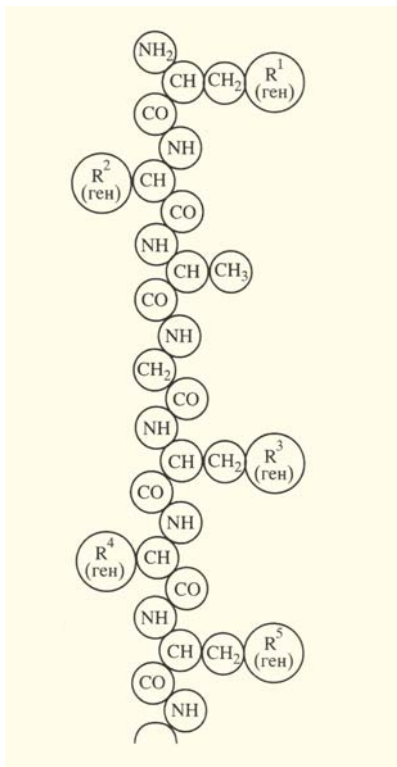


Рис.2. «Схема молекулярной структуры геномы. Боковые радикалы — гены, связанные с отдельными звеньями дипептидной цепи аланинглицина (фибриона шелка)».

белок (у человека CENPA) маркирует центромерный район хромосомы и определяет формирование активной центромеры. Модификации гистонов имеют большое значение для регуляции транскрипционной активности генов, а белки теломеры важны для полной репликации хромосомы.

Более 70 лет интенсивных исследований, прошедших с момента вывода об участии хромосом в клеточном обмене веществ, привели к достаточно детальному описанию хромосомы. Сегодня известны и молекулярный состав отдельных районов хромосомы, и их пространственная организация, а для ряда видов геном прочитан полностью. Уже много лет известно, что в основе хромосомы лежит двойная спираль молекулы ДНК, представляющая собой две комплементарные цепочки, линейные полинуклеотидные цепи с фосфодезоксирибозным остовом снаружи молекулы и азотистыми основаниями внутри нее. Такая структура позволила создать простой, если не вникать в детали, способ копирования ДНК: в ходе репликации ДНК цепи двойной спирали расходятся, и на каждой из них строится комплементарная к ней цепочка. Копирование наследственной информации происходит не путем «кристаллизации» веществ вдоль молекулы-геномы, а за счет построения комплементарных цепей к разошедшимся цепям ДНК. Механизм репликации ДНК включает огромный набор ферментов и нуклеиновых кислот, но их рассмотрение не входит в нашу задачу. Говоря об организации ДНК, отметим только, что наследственная информация записана в последовательности четырех азотистых оснований и их модификаций.

В настоящее время даже школьники знают, что под генетическим кодом понимают свойственный всем живым организмам способ кодирования аминокислотной последова-

тельности белков при помощи последовательности нуклеотидов. Трём нуклеотидам (триплету, или кодону) соответствует конкретная аминокислота в кодируемом белке. Но в ДНК записана не только наследственная информация, необходимая для построения белков, но и программа ее реализации: когда и в каких клетках будет считываться информация. Уже сейчас известно множество механизмов и систем такого кодирования, используемых для управления работой генов: это и метилирование ДНК, и модификации гистонов, и доменная организация хромосомы. Некоторые из таких механизмов проще понять, если рассматривать организацию хромосомы как единую структуру. Объяснить простыми словами, как она устроена и работает, а точнее, рассказать, что мы сегодня знаем об организации и функционировании ее элементов, очень сложно. Чтобы упростить решение этой задачи, ограничимся рассмотрением хромосом соматических клеток млекопитающих, оставив за рамками статьи особые варианты организации.

Для начала отметим, что в ходе клеточного цикла, на разных его стадиях, облик хромосом меняется. Если в интерфазе это очень нежные структуры, то в митозе они преобразуются в элементы, способные сопротивляться внешним воздействиям и сохранять свою целостность и форму. Без этого развести их по дочерним клеткам было бы просто невозможно. Даже краткое описание хромосом требует их отдельного рассмотрения. Про гигантскую полимерную «молекулу-геному» Кольцов писал: «В основе каждой хромосомы на всех стадиях развития лежит генома — тончайшая нить с утолщениями, элементарными хромомерами. Эта генома вытянута во всю длину... в соматических клетках на стадии интеркинеза. Во время митоза... генома в сильно укороченных хромосомах свернуты в спираль

или клубок в капле хромоплазмы» [2] (рис.3). Действительно, если в интерфазе хромосомы должны обеспечить правильную транскрипционную активность генов, то в митозе они участвуют в распределении материала по дочерним клеткам. Длительное время существующие методы не позволяли увидеть хромосомы в интерфазном ядре. Сегодня это кажется странным, но в 30–40-х годах проблемы визуализации хромосом на этой стадии кле-

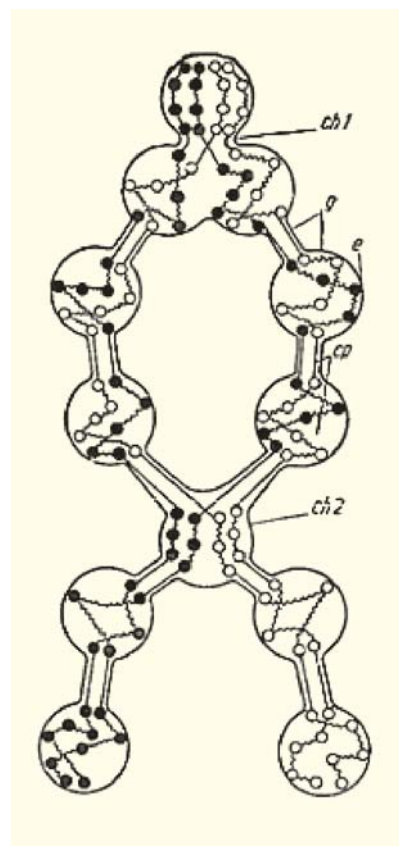
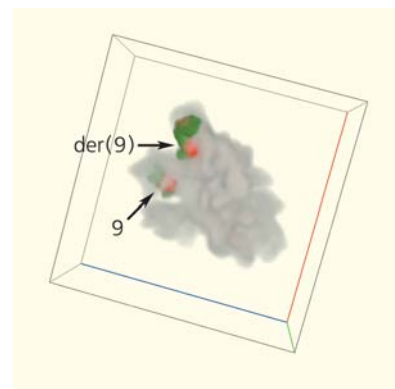
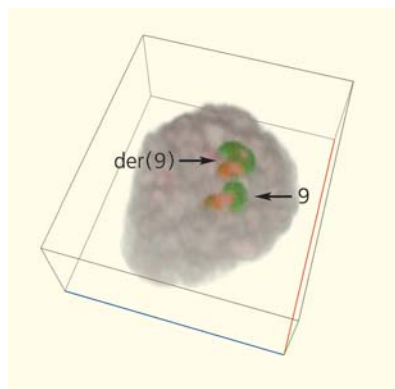


Рис.3. «Схема расположения хроматидных генов в диплонтной диаде (тетраде) с двумя хиазмами: терминальной (ch.1) и серединной (ch.2) [4]. g — генома, вытянутая между большими хромомерами первого или третьего порядка и извитая внутри хромомеров; e — элементарные хромомеры второго порядка, обнаруживаемые микроскопически только в третьем периоде овогенеза; ср — хромоплазма, обтекающая тончайшим слоем междуузлия и расширяющаяся в крупные капли в хромомерах первого и третьего порядка».

точного цикла Лысенко считал доказательством их отсутствия в интерфазном ядре.

В 1956 г. цитогенетики разработали методы, позволившие разложить метафазные хромосомы человека на стекле, предварительно отделив их одну от другой. Это дало возможность не только подсчитать число хромосом, но и описать их размеры и морфологию (правда, и то и другое сильно зависит от стадии митоза и условий приготовления цитологического препарата). В действительности размеры и морфология хромосом в конце интерфазы мало отличаются от хромосом метафазы (рис.4). Длинные профазные и прометафазные хромосомы, хорошо знакомые по цитологическим препаратам, получают просто в результате растяжения хромосом при их распластывании на стекле. На более поздних стадиях митоза хромосомы эффективнее сопротивляются растяжению, и потому их длина уменьшается. Кольцов, изучая хромосомы типа ламповых щеток, описывал изменения конденсации хромосом в овогенезе: «...в течение третьего периода овогенеза мы можем наблюдать мельчайшие, может быть, даже элементарные хромомеры — гены, развернувшиеся вдоль вытянутой основной нити генонемы. На более ранних и на более поздних стадиях наблюдаются сложные хромомеры, каждый из которых заключает в себе целую группу элементарных хромомеров». Значительно позже выяснилось, что растяжимость хромосом, вероятно, связана со спирализацией ДНК, вызываемой конденсинами [5].

Кольцов, уделявший большое внимание пространственной организации клетки и клеточных органелл, считал, что хромосомы состоят из твердого вещества или по крайней мере обладают твердым скелетом: «Мне представляется, что хромосомы состоят из хроможела, т.е. из твердого скелета с жидким содержимым». Вопрос о скелете



Трехмерная реконструкция интерфазных (слева) и метафазных хромосом (справа) эмбриональной стволовой клетки человека. ДНК окрашена серым, эухроматиновые районы хромосомы 9 и ее деривата — зеленым, гетерохроматиновые районы — красным. Материал интерфазных хромосом в конце интерфазы имеет сходное с метафазными хромосомами пространственное расположение, но менее четкие границы хромосомных территорий.

хромосомы, поднятый Кольцовым, дискутировался долго, даже спустя много десятков лет после публикации его работ. При анализе белков метафазной хромосомы были обнаружены временные структуры, участвующие в поддержании ее пространственной организации; ряд исследователей рассматривал их как скелет хромосомы. В настоящее время большинство цитогенетиков признали, что дискуссия на эту тему малопродуктивна. Сегодня известны белки этой структуры, выяснены их взаимоотношения, идентифицированы районы ДНК, участвующие в ее формировании, описано и само ее формирование. В результате вопрос о том, служит ли такая структура скелетом хромосомы, стал неактуальным.

Говоря о роли хромосом в клетке, стоит отметить, что в распределении материала по дочерним клеткам они участвуют не только в перемещении ДНК и гистонов, но и большого количества белков интерфазного ядра. Часть их, вероятно, путешествует вместе с хромосомой, будучи захваченной ею при конденсации хроматина. Другие, например, белки ядрышек, переходят с ядерных структур на поверхность митотических хромосом и используются

в качестве транспортного средства для перемещения в дочернюю клетку. Ядра в ней формируются вокруг хромосом, и совместное путешествие ядерных белков с хромосомами обеспечивает их доставку в нужное место внутри дочерней клетки, вызывая восхищение логистикой ее транспортных систем.

Конденсация хроматина в хромосомах клеток млекопитающих, вступающих в митоз, идет неравномерно. Например, в районах, где много активно работающих генов, она запаздывает. Эти районы имеют целый ряд сходных характеристик: основная репликация ДНК проходит в начале S-фазы, они обогащены GC-парами (гуанин-цитозин), короткими диспергированными повторами ДНК (SINEs — Short Interspersed Nuclear Elements). Цитологический анализ с помощью дифференциальной окраски выявляет эти участки хромосом (бэнды и суббэнды) по разнице в интенсивности окрашивания. Уже на этом этапе исследований подтвердилось представление Кольцова о хромосомах млекопитающих как о структурах, состоящих из чередующихся доменов с разными свойствами. Их число оценили как близкое к 3000, а размер — примерно

1 млн пар оснований. Использование других подходов также давало близкие оценки их числа и размера. Эти структуры Кольцов описывал как самые мелкие хромомеры, которые, сливаясь, могут образовывать более крупные структуры.

Отдельно стоят районы хромосом, несущие служебные функции: *центромерный район*, отвечающий за расхождение хромосом в дочерние клетки при делении; *теломеры*, обеспечивающие полную репликацию ДНК и защиту концов хромосом; *ядрышкообразующий район* (ЯО-район), ответственный за формирование и работу ядрышка — места синтеза рибосомной РНК. В работах Кольцова приведены великолепные рисунки хромосом, описаны преобразования ядрышка в процессе овогенеза [2]. Однако детально изучать индивидуальные районы хромосом стало возможно значительно позже, когда появились принципиально новые методы молекулярного, молекулярно-цитогенетического и микроскопического анализа. Организации центромерных и теломерных районов Кольцов в своих работах практически не касался, но он описал организацию ядрышка и его реорганизацию в клеточном цикле.

Центромерный район

На центромере происходит сборка кинетохора — сложной белковой структуры, определяющей прикрепление хромосомы к микротрубочкам веретена — двигателям хромосомы в митозе. Удивительно, но для проявления центромерной активности в митозе соблюдение строгой последовательности нуклеотидов этого участка не обязательно. Она (наряду с высоким консерватизмом белков кинетохора в центромере) эволюционно лабильна. Для центромерной ДНК разных видов характерно присутствие tandemных повторов соответствующих

семейств. У человека мономерный α -сателлит определили в 21 из 24 хромосом человека (22 пары аутосом плюс половые хромосомы X и Y). Во всех хромосомах он входил в состав повтора более высокого порядка, который в центромерном районе мог присутствовать в сотнях и тысячах копий, достигая 0.3—5 млн пар оснований. При прочтении генома человека обнаружилось, что в разных хромосомах последовательности центромерных локусов отличаются. Они часто прерываются вставками коротких и длинных диспергированных повторов и LTR-ретротранспозонов. Такие разрывы tandemно повторенных сателлитов могут сопровождаться изменениями в их ориентации (рис.5).

На фоне разнообразной информации о сложной организации центромеры, включающей специфические взаимодействия ДНК—белок, белок—белок и целых белковых комплексов, вызывает удивление устройство нецентромер. Эти активные эктопические участки возникают вне центромерных районов хромосом. Случаев их возникновения достаточно много (около 100), и описаны они

в различных районах более двух третьей хромосом человека. Несмотря на отсутствие центромерной α -сателлитной ДНК, нецентромеры могут образовывать активный кинетохор и первичную перетяжку.

Анализ эволюции центромерной ДНК (сравнение последовательностей центромерной ДНК разных видов) дал неожиданные результаты. Несомненно, что нормальное клеточное деление невозможно без правильного функционирования центромеры. Однако у эукариот первичная структура ДНК у различных видов отличается. Этот удивительный факт нашел свое отражение в выражении «центромерный парадокс». Феномен разнообразия ДНК центромер и ее быстрой эволюции объяснить пока не удалось, можно лишь отметить коэволюцию центромерных белков, замещающих гистон H3 в нуклеосомах центромеры [6].

Теломерный район

Стабильность хромосом и генома в целом во многом зависит от способности клеток поддерживать размер концевой района

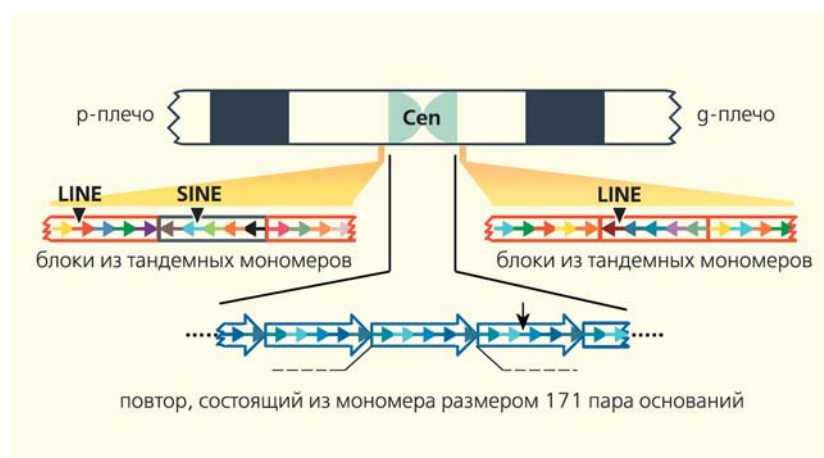


Рис.5. Схема организации центромерной ДНК хромосомы человека. Маленькие цветные стрелки — отдельные сателлитные мономеры, синие стрелки соответствуют району центромеры (Cen). В прицентромерных районах в блоки собраны комплекты повторов, представляющие членов разных семейств повторов более высокого ранга. Треугольники — места инсерций короткого (SINE) и длинного (LINE) вставочных элементов.

хромосомы (теломеры) в необходимых пределах. Такую защиту обеспечивает структурно-функциональная организация теломеры, позволяющая маскировать имеющийся двунитевой «разрыв». Нарушения организации теломерных районов вызывают хромосомные перестройки, которые могут приводить к апоптозу, клеточной трансформации и репликативному старению клеток. Последний феномен, обусловленный концевой недорепликацией ДНК, был предсказан А.М.Оловниковым еще в 1971 г. За доказательство и развитие его идеи американские исследователи Э.Блэкберн, К.Грейдер и Дж.Шостак в 2009 г. получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине. Во времена Кольцова полагали, что ДНК, имеющая небольшой размер и простую организацию, не входит в состав хромосомы. Предложенные Кольцовым структура гигантской молекулы геномемы и механизм ее репликации позволяли обойти проблему репликации концов хромосомы. Она стала актуальной уже после выяснения роли ДНК и открытия механизмов ее репликации.

У человека, как и других видов млекопитающих, теломеры представлены в основном двунитевыми некодирующими повторами (TTAGGG), которые заканчиваются 3'-однонитевым участком. Размер двунитевого участка варьирует от 4 до 12 тыс. пар оснований, однонитевого — от 100 до 200 пар. Необходимый компонент теломеры — белки, связанные с ее ДНК (TRF1/TRF2 и POT1), формирующие сложные белковые комплексы (рис.6). Взаимодействие этих белков приводит к образованию нуклеопротеиновой структуры — t-петли, которая защищает конец хромосомы от соединения с концами других хромосом или двунитевыми разрывами, а также от воздействия экзонуклаз — ферментов, разрушающих ДНК начиная с ее конца (см. рис.6).

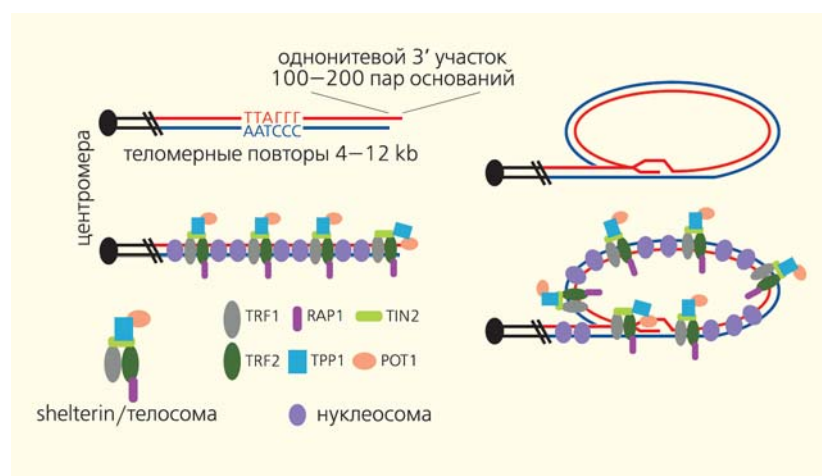


Рис.6. Схема теломеры хромосомы человека: в открытой конфигурации (слева) и в виде Т-петли (справа). TRF1, TRF2, RAP1, TPP1, TIN2, POT1 — белки, взаимодействующие между собой и образующие комплекс (телосому).

Репликацию теломерной ДНК обеспечивает фермент теломераза, который выделили в 1984 г. Эта РНК-зависимая ДНК-полимераза включает в себя молекулу РНК. Для проявления теломеразной активности в клеточном лизате достаточно присутствия каталитического компонента теломеразы (hTERT) и теломеразной РНК (hTR). Поскольку последняя имеется в большинстве соматических клеток, то для появления теломеразной активности в стареющих клетках достаточно ввести в них каталитический компонент. Это может привести к неограниченному делению клетки, которое в норме происходит до определенного предела (барьер Хэйфлика). Резкое уменьшение активности теломеразы и укорочение теломер обычно сопутствует клеточной дифференцировке. Размер теломеры часто зависит от возраста человека.

Существуют и другие способы контроля размера теломер, их называют ALT (Alternative Lengthening of Telomeres — альтернативное удлинение теломер). Теломерные повторы могут находиться не только в характерных для них концевых участках, но и во внутренних (интерстициальных) районах хромосом — ITS (Interstitial

Telomeric Sites). Они обнаружены более чем у 100 видов из разных классов и отрядов позвоночных. Так, в хромосомах человека выявлено более 50 ITS, есть они и в гомологичных участках хромосом других видов приматов. Выяснилось, что локализация значительной части ITS совпадала с районами слияний/разрывов хромосом, имевших место в эволюции хромосом млекопитающих.

Если структуру и функции теломер в настоящее время интенсивно изучают (чему посвящено множество экспериментальных и теоретических работ), то структура и назначение субтеломерных районов пока остаются в тени. С очень большим упрощением можно сказать, что классическая организация конца хромосомы включает район теломерных повторов, за которым следуют субтеломерные повторы и, наконец, эухроматиновый район, в состав которого входят транскрипционно активные участки ДНК.

Однако в действительности концы хромосом организованы намного сложнее. В большинстве случаев четких границ между теломерными, субтеломерными и эухроматиновыми районами хромосом не существует. Между теломерными и субтеломерными

ми районами обнаружено чередование теломерных и субтеломерных повторов, последние присутствуют в эухроматиновых районах хромосом, для которых характерно наличие кластеров дублированных последовательностей. Прилежащие к терминальным районам хромосом эухроматиновые районы отличаются повышенным содержанием CpG-островков, более высокой концентрацией генов и повышенной частотой рекомбинации. Вполне возможно, что это имеет отношение не к структурно-функциональной организации теломеры как отдельного элемента хромосомы, а к принципам структурно-функциональной организации хромосомы как таковой или даже связано с оптимизацией пространственной организации всего интерфазного ядра [7].

Ядрышкообразующие районы

Кольцов, описывая морфологию и реорганизацию ядрышек в овогенезе тритона, указывал на их важную роль в обмене веществ протоплазмы и хромосом. Более детально изучать ядрышки в 30-х годах было невозможно.

Сегодня на препаратах метафазных хромосом млекопитающих хорошо видны активные ядрышкообразующие районы (ЯО-районы): они интенсивно окрашиваются азотнокислым серебром, поскольку содержат много кислых белков. Внутри метафазной хромосомы они видны как вторичные перетяжки. Эти районы помимо генов 5.8S, 18S и 28S рРНК включают межгенные участки ДНК и различные микросателлитные последовательности. Для поддержания нормального состояния ядрышек необходима транскрипция генов рРНК. С прекращением синтеза рРНК наступает деградация ядрышка, повышаются уровни p53 и индукции апоптоза. Вероятно, что транс-

крипционная активность генов рРНК связана с регуляторными участками как в повторяющихся единицах рДНК, так и в участках ЯО-районов, которые сами фланкированы повторами.

Базовые элементы эухроматиновых районов

Рассматривая организацию хромосомы, Кольцов выделял либо «боковые радикалы — гены», либо хромомеры — минимальные по размеру структуры хромосом, которые ему удалось обнаружить под микроскопом. Исходя из имеющейся информации об органических молекулах, он оценил размеры генов, генов и расстояний между генами. Кольцов полагал, что в состав одного хромомера может входить от одного до нескольких генов [2].

Казалось бы, расшифровка полного генома должна позволить найти детальные отличия в составе ДНК базовых элементов эухроматиновых районов; определить их границы и подтвердить уже описанные в многочисленных учебниках различия хромосомных бэндов по концентрации и локализации генов, кодирующих конститутивные и факультативные биохимические маркеры; по времени репликации ДНК; количеству GC-пар; обогащению разными типами повторов. В настоящее время принято считать, что базовые элементы имеют общую регуляцию репликации, уровня конденсации хроматина и, как следствие, некий общий уровень организации, определяющий возможности транскрипционной активности входящих в их состав генов. Размер базовых элементов эухроматиновых районов хромосом составляет около 1 млн пар оснований (в ряде работ этот базовый элемент называют 1 Mb субструктурой).

К сожалению, надежды на то, что знание последовательности оснований в хромосоме позволит определить границы «1 Mb

субструктур», оправдались далеко не полностью. Исследования показали, что модель хромосомы, построенная с использованием простых критериев обогащенности ДНК GC-парами, имеет очень мало общего с реальной хромосомой. Существенно лучшие результаты получены при сравнении соседних участков хромосом. Эффективность анализа структурно-функциональной организации хромосомных районов во многом зависела от того, насколько точно можно отнести определенные последовательности нуклеотидов к конкретным элементам хромосомной структуры. Проблема заключалась в том, что в эксперименте точность локализации конкретного функционального района или события на препаратах митотических хромосом обычно измеряется в миллионах пар оснований. Тем не менее некоторым исследователям удалось сравнить состав ДНК индивидуальных соседних бэндов и пограничного района, например участки хромосом человека и мыши, прилежащие к гену NF1 [8]. Этот участок представлял собой часть G-бэнда, обедненного GC-парами, переходную зону (5 тыс. пар оснований) и часть R-бэнда, который обогащен GC-парами. Тщательно выполненные эксперименты показали, что на границе между G-и R-бэндами происходит задержка репликации ДНК. Благодаря этому исследованию можно считать доказанным, что пограничные зоны по крайней мере некоторых соседних G- и R-бэндов отличаются по содержанию AT- и GC-пар. К сожалению, так детально изученных районов хромосом было мало, что не позволяло проверить, насколько широко распространены выявленные закономерности их организации.

В мае 2012 г. Дж.Диксон с соавторами опубликовали свои результаты по изучению пространственной организации хромосомы [9]. Задачей исследования было выявление участков ДНК, ко-

которые в интерфазном ядре расположены близко друг к другу. Для этого нити хроматина, между которыми возможны физические взаимодействия, сшивали с помощью формальдегида. Далее проводили серию процедур, в результате которых пространственно близкие участки ДНК соединялись — становились одним фрагментом. Частота, с которой разные участки ДНК объединялись, зависела от частоты их близкого расположения в ядре. Авторы выполнили фантастический объем работ по секвенированию этих объединенных фрагментов ДНК и не меньший — по биоинформатическому анализу полученных последовательностей. Анализ пространственной организации генома для ядер эмбриональных стволовых клеток мыши и человека и ядер фибробластов человека позволил выявить и охарактеризовать топологические домены хромосом. Как и следовало ожидать, их размер оказался около 1 млн пар оснований. Огромным успехом было достаточно точное определение доменных границ. Дж.Диксон с коллегами показали, что в разных клеточных типах топологические домены оставались постоянными [9]. Более того, их сходство у человека

и мыши говорит об их высоком консерватизме в эволюции геномов млекопитающих. Оказалось, что границы топологических доменов обогащены генами домашнего хозяйства, короткими диспергированными повторами, сайтами связывания ряда факторов, важных для регуляции активности генов, и сайтами начала транскрипции. Модифицированные гистоны также чаще ассоциированы с ДНК пограничных районов. Такие характеристики свойственны далеко не всем границам. Возможно, именно комбинации этих последовательностей ДНК в пограничных районах и определяют структурно-функциональное значение конкретного топологического элемента.

Значение полученных результатов еще предстоит осознать, но уже сейчас очевидно, что появился реальный шанс привлечь мощные биоинформатические методы, чтобы закрыть ряд брешей в наших представлениях о хромосоме. Вероятно, скоро большинство хромосомных районов можно будет детально рассмотреть на любом уровне разрешения: от бэнда метафазной хромосомы (около 10 млн пар оснований) до индивидуальных нуклеотидов. При

этом для каждого уровня разрешения будет доступна информация о структурно-функциональной организации исследуемого района.

Прогресс в изучении хромосом, который произошел со времени написания Кольцовым в 1939 г. одной из его последних работ, поражает. Если тогда он обсуждал существование гигантской молекулы-генонемы, несущей наследственную информацию, то сегодня наши знания об этой полимерной молекуле включают ее полный молекулярный состав и код, которым записана первичная генетическая информация. А сейчас мы все больше и больше узнаем о других уровнях кодирования, в которых записаны правила программы развития организма, и о структурно-функциональных элементах, составляющих хромосому эукариот. Но надо помнить, что идеи о существовании гигантских молекул наследственности, о выделении в них базовых элементов, о пространственной реорганизации хромосомы в клеточном цикле были сформулированы уже более 70 лет назад нашим великим соотечественником Николаем Константиновичем Кольцовым. ■

Литература

1. Кольцов Н.К. Роль гена в физиологии развития // Избранные труды. М., 2006. С.115—134.
2. Кольцов Н.К. Наследственные молекулы // Избранные труды. М., 2006. С.137—167.
3. Кольцов Н.К. Участие хромосом в клеточном обмене веществ // Вестник Российской академии наук. 2006. Т.76. №10. С.943—945.
4. Кольцов Н.К. Структура хромосом и обмен веществ в них // Биологический журнал. 1938. Т.VII. Вып.1. С.3—46.
5. Рубцов Н.Б. Хромосома человека в четырех измерениях // Природа. 2007. №8. С.3—10.
6. Вершинин А.В. Центромеры и теломеры хромосом // Природа. 2007. №9. С.21—27.
7. Жданова Н.С., Рубцов Н.Б., Минина Ю.М. Терминальные районы хромосом млекопитающих: пластичность и роль в эволюции // Генетика. 2007. Т.43. №7. С.873—886.
8. Schmegner C., Berger A., Vogel W. et al. An isochore transition zone in the NF1 gene region is a conserved landmark of chromosome structure and function // Genomics. 2005. V.86. №4. P.439—445.
9. Dixon J.R., Selvaraj S., Yue F. et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions // Nature. 2012. V.485. №7398. P.376—380.

Новые возможности химического мутагенеза

Т.А.Ежова, А.В.Широкова

В любом учебнике по генетике сказано, что химический мутагенез открыт в 1932 г. В.В.Сахаровым, но не всегда упоминается, что идея получения мутаций с использованием химических веществ принадлежит Н.К.Кольцову, который одним из первых стал экспериментально изучать воздействие химических и физических агентов на клетки. Его работы дали начало таким направлениям, как химический мутагенез, экспериментальная полиплоидия, противорадиационная защита, охрана водных ресурсов от промышленных загрязнений и т.д. Именно Кольцов предложил своему сотруднику провести опыты по проверке своей идеи. Сахаров, работая по замыслу учителя, использовал 10%-й раствор йода и в экспериментах с плодовой мушкой во втором поколении (F_2) выявил новые сцепленные с полом мутации, изменяющие структуру крыльев и цвет глаз [1].

В 1934 г. М.Е.Лобашов и Ф.А.Смирнов (Ленинградский университет) обнаружили мутагенную активность и других химических веществ (аммиака и уксусной кислоты). Несколько позднее к этой работе подключился аспирант Кольцовского института И.А.Рапопорт. Он начал искать соединения, вызывающие мутации, еще до войны, а после демобилизации, уже в 1946 г., сумел выявить более



Татьяна Анатольевна Ежова, доктор биологических наук, профессор кафедры генетики биологического факультета Московского государственного университета им.М.В.Ломоносова. Область научных интересов — генетика развития растений и их устойчивости к стрессовым факторам.



Анна Владимировна Широкова, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела генетических основ морфогенеза Института биологии развития им.Н.К.Кольцова РАН, заведующая Кропотовской биостанцией. Научные интересы связаны с химическим мутагенезом, генетическими и биохимическими основами окраски цветка.

мощные мутагены, которые с очень высокой частотой приводят к мутациям у животных и растений [2]. Почти одновременно такие мутагены открыла в Англии Ш.Ауэрбах. Были созданы и супермутагены, обладающие чрезвычайно высокой эффективностью по той причине, что они не встречаются в живой природе, и клетки не «умеют» защищаться от их повреждающего действия. Обычно большая доля мутационных изменений (так называемых предмутационных), возникающих в клетках растений и животных, залечивается

с помощью репаративных систем, которые постоянно совершенствовались в ходе эволюции. Однако при действии «экзотических», не существующих в живой природе супермутагенов (например, N-метил-N-нитрозомочевины) репаративные системы клетки просто не включаются. Установлено, что мутабельность гена (частота появления определенной мутации) зависит от их природы: одни склонны к мутированию, другие же относительно стабильны. Следует отметить, что еще в конце 20-х годов А.Стертевант, а затем Н.И.Шапи-

ро, изучая мутации на дрозофилах, предложили рассматривать мутабельность как адаптивный признак вида.

Сегодня традиции изучения и использования химического мутагенеза, заложенные Кольцовым, Сахаровым и Рапопортом, продолжают в Институте биологии развития им.Н.К.Кольцова РАН. Именно здесь с помощью химического мутагенеза созданы уникальные коллекции мутантных форм чернушки дамасской и мака снотворного, исследования которых внесли важный вклад в биологию развития и генетику растений.

Рецессивные и доминантные мутации

Мутации могут возникать в любых клетках многоклеточного организма и влиять на работу гена, чаще всего — нарушать ее, ведь последовательность каждого кодируемого геном белка эволюционно выверена, т.е. опти-

мальна по эффективности его функции. Мутации изменяют последовательность нуклеотидов в генах, а значит и порядок аминокислот в кодируемых белках, что нарушает их способность выполнять свою функцию в клетке. Поскольку в диплоидных организмах есть по два аллеля каждого гена, вероятность появления мутации в обоих аллелях практически нулевая. Поэтому если мутация и возникает, то только в одном аллеле (организм будет гетерозиготой по мутации), второй же останется функционально активным и обеспечит синтез белка. Значит, и нарушающая функцию мутация не проявится в гетерозиготе, т.е. будет рецессивной.

Значительно реже можно обнаружить мутации, которые меняют характер работы гена (его экспрессию), делают ее иной, чем у аллелей дикого типа (присутствующих у большинства особей вида), не влияя на функциональную активность белкового продукта. Например, ген,

который должен работать только в листе, проявляет активность и в других органах растения. Нормальный, не затронутый мутацией аллель (аллель дикого типа) не помешает проявиться мутантному. Такие мутации, вызывающие излишнюю (эктопическую) экспрессию гена, проявляются как доминантные или полудоминантные.

Обработка химическим мутагеном многоклеточного объекта (например, прорастающего семени растения) может вызвать изменения в самых разных клетках. Если мутации доминантные или полудоминантные затрагивают гены, кодирующие хорошо заметные, легко тестируемые (определяемые) признаки (например, окраску или опушение), то их можно увидеть уже на растении, выросшем из обработанного мутагеном семени (такое поколение называют M_1). Выглядеть такое растение может весьма своеобразно (рис.1), поскольку мутантные клетки делятся и образуют целые сектора, по-



Рис.1. Мозаичные растения петунии (слева) и пеларгонии. В первом мутантном поколении (M_1) петунии наряду с клетками исходного генотипа появились клетки, которые, размножившись, образовали побег с цветками с измененной текстурой венчика. Сорт пеларгонии содержит две мутации: одна из них, блокирующая синтез зеленого пигмента (хлорофилла), присутствует во всех клетках самого наружного слоя апикальной меристемы, другая, обуславливающая образование красного пигмента (антоциана), — в клетках, лежащих под наружным слоем. Мозаичные растения с такой структурой называют периклинальными химерами.

Здесь и далее фото А.В.Широковой

разному распределенные на растении. Это зависит от того, где именно расположена клетка с исходно возникшей мутацией, каковы скорость и направление делений ее дочерних клеток. Так появляется мозаичное растение (M_1), в котором сочетаются клетки разных генотипов. Жаль только, что визуально тестируемых признаков совсем немного, да и большинство мутаций рецессивные, поэтому натолкнуться на такие варианты непросто. Но если повезет обнаружить такое изменение, а растение способно к вегетативному размножению, — вы можете стать автором нового сорта. Ведь очень многие сорта растений (и декоративных, и плодовых, и даже овощных, таких, например, как картофель) — результат вегетативного размножения мозаичных растений, которые в определенных слоях клеток содержат мутации, полученные с помощью мутагенеза или отобранные как спонтанные.

Но семенами такие мозаики не размножишь. Их потомки уже будут не мозаичными, а дикого типа или мутантными. Это связано с тем, что половые клетки образуются из единичных клеток растений, которые у мозаики или мутантные, или нормальные. Если при оплодотворении встретятся две половые клетки, несущие мутацию, то среди потомков растения M_1 (т.е. в поколении M_2) будут и те, у которых каждая клетка содержит мутацию в гомозиготе. В гомозиготе проявятся и рецессивные мутации, которых по крайней мере на порядок больше, чем доминантных. Как правило, индуцированные мутации можно увидеть только в следующем половом поколении (M_2).

Эпигенетические модификации

Воздействие химических мутагенов и ионизирующего излучения (альфа-, бета-, гамма-, нейтронного и рентгеновского) от-

личается. Это также впервые в 1936—1938 гг. показал Сахаров [3, 4]. Если последняя группа приводит главным образом к нарушению структуры самих хромосом (выпадениям, вставкам, перестановкам больших фрагментов ДНК), что значительно снижает жизнеспособность обработанного материала, то первая вызывает в основном **точковые мутации** — изменения пар нуклеотидов ДНК (замены, вставки или выпадения). Частота химически индуцированных мутаций выше, чем физических. Вот почему сегодня при работе и с животными, и с растениями для получения мутаций используют главным образом именно химические мутагены. Существенно и то, что мутагены из разных групп вызывают целый спектр различных мутаций, поскольку отличаются механизмами действия. Важнейшую роль в изучении мутационного процесса сыграли и работы Рапопорта, впервые описавшего действие алкилирующих соединений. В настоящее время о механизмах влияния ряда групп химических мутагенов можно прочесть во всех учебниках по генетике — например, в учебнике С.Г.Инге-Вечтомова [5]. Однако ставить точку в этой проблеме рано, поскольку одни и те же мутагены, действуя на разные виды живых организмов и даже на разные формы (породы, сорта) одного и того же вида, дают неоднородные результаты. Внимание современных исследователей направлено на изучение тех внутриклеточных процессов, которые приводят к репарации или стабилизации вызванных мутагенами первичных предмутационных повреждений.

Вместе с тем изредка встречаются и длительные модификации; этот тип называют эпигенетическими изменениями. Впервые такие модификации, вызванные действием мутагенов, также описал Рапопорт. В экспериментах на плодовой мушке ему удалось получить около 50 разных модификаций хемоморфо-

зов (Кольцов называл их фенотипическими генокопиями). Эти ненаследственные изменения, копирующие известные мутации по своему фенотипическому проявлению, по мнению Рапопорта, специфичны для разных мутагенов [2]. Действительно, живые организмы воспринимают обработку химическими мутагенами как стресс. Ответом на него может быть не только активация репаративных систем, но и изменение экспрессии некоторых других генов, в том числе не связанных с защитными системами. Такую реакцию часто можно увидеть по варьированию размера и формы органов (их симметрии), иногда очень значительному, однако эти изменения не будут наследоваться. В то же время отличить эпигенетические изменения от генетических бывает совсем не просто. Например, у очень удобного в генетических исследованиях растения из рода капустных *Arabidopsis thaliana* под влиянием химических мутагенов выключался ген *SUPERMAN*. Это приводило к появлению цветков с более многочисленными, чем в диком типе, тычинками (отсюда — название гена). Признак стабильно наследовался на протяжении многих поколений, и доказать, что изменения не генетические (не затрагивают последовательность нуклеотидов в ДНК), удалось только после того, как выделили выключенный ген. Оказалось, что в нем нет мутаций, а его выключение (замолкание) — результат высокого метилирования ДНК гена *SUPERMAN*. Именно это и приводит к его транскрипционно неактивному состоянию — мРНК с матрицы ДНК не синтезируется [6].

В ответ на мутагенез организм может реагировать и противоположным образом — снижать уровень метилирования (сильно метилированных) молчащих генов, что приводит к их активации. Например, на том же растении после обработки мутагенами получили потомство, которое очень долго вегетиру-



Рис.2. Пестрая окраска цветков петунии поколения M_1 , вызванная активацией мобильных элементов химическим мутагеном. На левом фото видно, что на белом цветке появились окрашенные сектора, на правом проявились белые полосы и сектора на розовом фоне.

ет, не зацветает. Оказалось, это результат гипометилирования, а значит, и активации задерживающего цветение гена *FWA* [7].

Мутагены могут активировать мобильные элементы генома (транспозоны, ретровирусы), которые обычно метилированы, а потому не активны. В результате гипометилирования могут заработать гены мобильных элементов, кодирующие транспозазы, ферменты, необходимые и достаточные для того, чтобы мобильный элемент мог начать перемещения по геному. В результате обычно уже в поколении M_1 можно заметить растения с многочисленными пятнышками и секторами (клонами клеток другого генотипа). Например, на на ярко-розовых цветках петунии появляются белые сектора разных размеров (рис.2).

Ясно, что такие сектора не могут быть результатом многих независимых доминантных мутаций одного гена. Да и вызванная мутацией мозаичность выглядит совсем иначе. В ее основе лежат явления, которые впервые обнаружила и объяснила Б.МакКлинток, изучавшая проявления

нестабильной окраски зерен кукурузы. То же объяснение верно и для петунии (см. рис.2). У ее исходной формы в гене, отвечающем за образование малинового пигмента, уже имеется транспозон, нарушающий работу гена и приводящий к белой окраске цветка. Химическим мутагеном активируется мобильный элемент независимо в каждой клетке. После его выхода (вырезания) из гена последний начинает работать, и пигмент образуется как в самой клетке, так и в ее потомках. Так получается целый клон клеток (сектор) с окраской; чем раньше в развитии цветка мобильный элемент покинул ген, тем крупнее сектор, а чем позже — тем он меньше.

Роль химического мутагенеза в изучении функции генов

Химический мутагенез, открытие которого в 2012 г. исполнилось 80 лет, не теряет своего значения и сегодня. Благодаря ему созданы коллекции мутантов, которые сыграли важнейшую

роль в изучении генетики развития растений и животных, биохимической и физиологической генетики. Для растений химический мутагенез — самый лучший среди других способов мутагенеза (включая инсерционный*), поскольку он вызывает точковые мутации с высокой частотой. Это важно потому, что без изучения мутантов нельзя узнать о функции гена в организме. Получили рецессивную мутацию, меняющую окраску цветка, — значит маркированный мутацией ген в нормальном состоянии контролирует именно этот, а не другой признак. Выявлена карликовая рецессивная мутация — следовательно, изменилась нуклеотидная последовательность гена, контролирующая рост стебля. Есть и специальные генетические методы, позволяющие найти в геноме такие маркированные мутациями гены и, исследовав их нуклеотидную последователь-

* Инсерционный мутагенез вызывается включением в геном мобильного элемента или чужеродной последовательности ДНК в результате генетической трансформации.

ность и чередование аминокислот в кодируемом белке, понять, какова молекулярная функция белка — будь то транскрипционный фактор, белок сигнальных путей, фермент и др.

Достаточно ли одной мутации, нарушающей работу гена, чтобы понять его функцию? Теперь мы точно знаем, что недостаточно.

Во-первых, многие гены устроены очень сложно и кодируют белки с несколькими доменами, выполняющими разные функции. Значит, чтобы узнать все функции гена, нужны мутации в разных его участках.

Во-вторых, гены (даже относительно простые) могут включаться в онтогенезе не один раз и работать на нескольких стадиях развития (например, на самой ранней стадии эмбриогенеза и на поздней стадии развития цветка). Если мы имеем только одну мутацию, полностью отключающую функцию гена, то развитие организма остановится на самой ранней стадии, где востребована работа гена, и мы никогда не узнаем, что он необходим еще и на поздней стадии онтогенеза. Только если у нас наряду с такой «суровой» мутацией есть и более «мягкая» (белок частично функционален), организм сможет пройти полное развитие, хотя и в несколько ином виде. Значит, появится шанс по этим изменениям увидеть, что же ген делает на поздней стадии развития.

А еще в генах есть участки, которые не кодируют белок, но играют важнейшую роль в управлении его собственной работой, а иногда и работой других генов. Понять механизмы регуляции генов опять позволят мутации в этих участках.

Итак, генетикам нужно много разных мутаций в каждом гене — только при этом можно правильно судить о функции генов на уровне целого организма. И только тогда можно будет говорить, что информация о полногеномной последователь-

ности нуклеотидов (т.е. о сиквенсе), растущая с каждым годом, будет полностью расшифрована. Скоро ли это произойдет? Тогда, когда в распоряжении генетиков будут все эти мутации. Вот ведь как все изменилось! Еще недавно, в начале нашего века, представлялось, что сама информация по геномному сиквенсу позволит раскрыть все тайны живых организмов. Но оказалось, что по одной последовательности гена судить о его функции в организме невозможно. Значит, главное сегодня — поиск мутаций и выяснение их влияния на фенотип, а самым эффективным непревзойденным способом их получения по-прежнему служит химический мутагенез.

Новые возможности

И все же авторы совсем не намерены умалять значение появившейся сегодня информации о нуклеотидной последовательности геномов. Наш век недаром называют веком геномики! Уже в настоящее время на основе этой информации сделано многих новых открытий, а сам важнейший технологический прорыв в установлении последовательности ДНК обеспечил рождение многих эффективных молекулярно-генетических методов, о которых раньше даже не мечтали. Один из них — метод TILLING (Targeting Induced Local Lesions In Genomes), что означает нацеленный поиск (или просто выявление) инду-

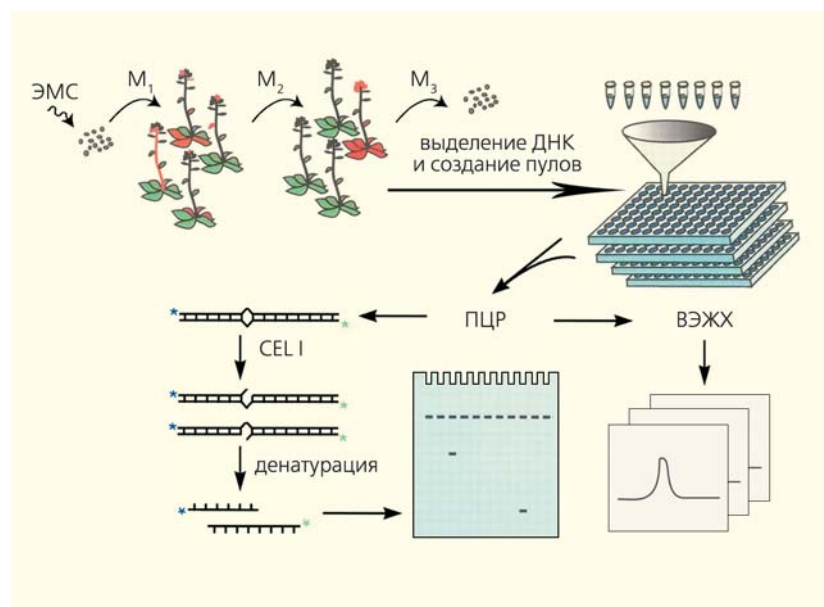


Рис.3. Схема получения семян второго мутантного поколения (M₂) и создания пулов ДНК для работы методом TILLING [8, 9]. M₁ — растения, выросшие из семян, обработанных мутагеном ЭМС, M₂ — полученные от самоопыления M₁, M₃ — от самоопыления растений M₂ (семена поколения M₃ бережно хранят для возобновления линии в случае обнаружения в M₂ мутации в исследуемом гене). Из растений M₂ выделяют ДНК, которые объединяют в небольшие (по 3—8 образцов) пулы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР). Ее продукты используют для поиска мутаций в интересующем гене с помощью денатурирующей высокоразрешающей жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Фрагменты ДНК размером не более 1000 п.н. денатурируют при 95°C 3 мин, а затем ренатурируют, понижая температуру до 65°C в течение 30 мин. Специфическая эндонуклеаза (CEL₁) распознает неправильно спаренные основания и в этих местах разрезает гетеродуплексную ДНК. Это приводит к образованию более коротких фрагментов ДНК, которые выявляют с помощью денатурирующего электрофореза в акриламидном геле с высоким разрешением.

цированных локальных изменений в геномах [8]. Этот метод делает химический мутагенез еще более эффективным просто за счет того, что позволяет искать индуцированные мутации по всему геному. Действительно, какие мутации выявлял раньше исследователь? Те, что или увидел, или обнаружил по другим проявлениям фенотипа (скажем, по изменению чувствительности к гормону, стрессовому фактору). Подавляющее большинство мутаций оставалось вне поля зрения исследователя. Сегодня ситуация иная — метод позволяет провести их поиск в любом гене, в любой последовательности генома, которая интересует исследователя.

На первом этапе проводится обработка мутагеном по обычной схеме (рис.3). У растений используют этилметансульфонат (ЭМС), который вызывает присоединение этильной группы к шестому кислороду в пуриновом кольце гуанина с образо-

ванием O^6 -этилгуанина. Обычный гуанин комплементарно взаимодействует (спаривается) с цитозином, но O^6 -этилгуанин может ошибочно спариваться с тиминном. Тогда в следующем цикле репликации ДНК возникает мутация в гетерозиготном состоянии — пара нуклеотидов Г:Ц меняется на А:Т (транзиция ГЦ → АТ). Если в клетке произойдет мутация, приводящая к развитию генеративных органов (цветков), то на растении, которое вырастет из обработанного мутагеном семени (M_1 поколение), появятся семена, несущие мутацию в гетерозиготе. В следующем поколении (M_2) можно обнаружить и гомозиготы по рецессивным мутациям. Именно растения M_2 поколения используют для выделения ДНК и последующего поиска в них мутаций с помощью молекулярно-генетических или биохимических методов (см. рис.3). Выявление мутаций основано на формировании неспаренных

нуклеотидных оснований (гетеродуплексов), возникающих за счет мутации в одной из нитей двуцепочечной ДНК. После обнаружения мутации в растениях M_2 в их заранее собранном семенном потомстве проводят анализ фенотипических изменений, необходимый для установления функции гена на уровне организма. Похожие схемы используют и для животных.

Практическое использование

Химический мутагенез — это современная основа научно-практических разработок, толчок к развитию которой был дан Кольцовым и которая продолжена его последователями в стенах Института биологии развития РАН, носящего сегодня имя этого великого ученого.

Сотрудники института ведут работы и на таких декоративных растениях, как петуния гиб-



Рис.4. Окраска цветков петунии в поколении M_2 . Такое разнообразие возникло в результате обработки диметилсульфатом семян сорта Snow Ball с белыми цветками.



Рис.5. Изменение формы цветка петунии гибридной, у которой венчик стал «табачным».

ридная, вербена канадская, схи-
зантус перистый, сальпиглос-
сис выемчатый, сирень обыкно-
венная (в содружестве с Рос-
сийским государственным аг-
рарным университетом — Мос-
ковской сельскохозяйственной
академией им.К.А.Тимирязева).
На примере петунии легко уви-
деть, какой широкий спектр из-
менчивости возникает даже по
одному из признаков — окраске
цветка (рис.4). В потомстве бе-
лоцветкового сорта петунии
(синтез пигментов цветков —

антоцианов — заблокирован)
возникают растения с окрашен-
ными цветками. Это происхо-
дит в результате восстановле-
ния синтеза антоцианов: маль-
видина, петунидина, дельфини-
дина и цианидина, типичных
для петунии гибридной. Но по-
скольку и соотношение их
у разных мутантных растений
неодинаковое, то и окраски
различаются. А ведь изменения
есть и по многим другим при-
знакам (по форме цветка, листа,
стебля и др.).

В настоящее время на Кропо-
товской биологической станции
Института биологии развития
в сотрудничестве с кафедрой ге-
нетики МГУ продолжаются рабо-
ты по получению полезных из-
менений, индуцированных хи-
мическими мутагенами на важ-
нейших сельскохозяйственных
культурах — рапсе и гречихе.
Кроме того, под действием мута-
генов не только увеличивается
разнообразие внутривидовых
признаков, но и появляются те,
что присущи другим родствен-
ным видам. У петунии, скажем,
возникают баклажанные листья
либо цветки, как у картофеля
или табака (рис.5).

Химический мутагенез се-
годня, как и в прошлом веке, во
всем мире служит основой для
получения изменчивости у хо-
зяйственно самых разных форм
растений. Он позволяет полу-
чить ценные мутации, которые
могут использоваться для выве-
дения новых сортов и гибридов
сельскохозяйственных культур.
Вряд ли даже в ближайшие 10—
20 лет перспективные, но доро-
гие и трудоемкие трансгенные
технологии сумеют вытеснить
этот эффективный подход для
генерации новых ценных изме-
нений. ■

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 10-04-00859 и 11-04-01306-а) и Российской государственной программы по поддержке научных школ (грант №376.2012.У).

Литература

1. Сахаров В.В. Йод как химический фактор, действующий на мутационный процесс у *Drosophila melanogaster*. Сообщение I // Биологический журнал. 1932. Т.1. Вып.3—4. С.1—8.
2. Иосиф Абрамович Рапопорт — ученый, воин, гражданин: Очерки, воспоминания, материалы. (Серия «Ученые России. Очерки, воспоминания, материалы».) М., 2001.
3. Сахаров В.В. О специфичности действия мутационных факторов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1936. Т.1. Вып.3. С.196—198.
4. Сахаров В.В. Специфичность действия мутационных факторов // Биол. журнал. 1938. Т.7. Вып.3. С.595—618.
5. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции: Учебник для студентов высших учебных заведений. СПб., 2010.
6. Jacobsen S.E., Meyerowitz E.M. Hypermethylated SUPERMAN Epigenetic Alleles in *Arabidopsis* // Science. 1997. V.277. №5329. P.1100—1103.
7. Soppe W.J., Jacobsen S.E., Alonso-Blanco C. et al. The late flowering phenotype of *fwa* mutants is caused by gain-of-function epigenetic alleles of a homeodomain gene // Molecular. Cell. 2000. V.6. P.791—802.
8. McCallum C.M., Comai L., Greene E.A., Henikoff S. Targeting induced local lesions in genomes (TILLING) for plant functional genomics // Plant Physiol. 2000.V.123. P.439—442.
9. Colbert T., Till B.J., Tompa R. et al. High-throughput screening for induced point mutations // Plant. Physiol. 2001. V.126. P.480—484.

Химические мутагены и генетическая токсикология

С.К.Абилев

Открытие химических мутагенов, равно как и возникновению самостоятельного направления, именуемого теперь химическим мутагенезом, предшествовал примерно двадцатилетний период экспериментов с коротковолновой радиацией. Ее мутагенное действие на дрозофил открыл в 1927 г. Г.Д.Мёллер, за что в 1946 г. ему вручили Нобелевскую премию. Блестящие работы американского генетика и разработанная им оригинальная методика, позволяющая количественно оценить воздействие внешних факторов, вдохновили Н.К.Кольцова. В то время он был увлечен проблемой экспериментального видообразования и считал, что наиболее надежный путь ее решения — искусственное получение мутаций. На открытии Всесоюзного съезда зоологов в Киеве (13 мая 1930 г.) Кольцов говорил: «уже недолго ждать до того времени, когда человек будет создавать новые жизненные формы. <...> Нам удастся еще больше овладеть мутационным процессом и по крайней мере в некоторых случаях направлять изменчивость в одном, более желательном для нас направлении».

В начале 1930-х годов Кольцов, уже будучи руководителем Института экспериментальной биологии, изучал возможность активации партеногенетических яиц тутового шелкопряда



Серикбай Каримович Абилев, доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе Института общей генетики им.Н.И.Вавилова РАН, профессор кафедры генетики биологического факультета МГУ им.М.В.Ломоносова, член Европейского мутагенного общества. Область научных интересов — генетическая токсикология, анализ мутагенной активности химических соединений окружающей среды.

и обнаружил, что воздействие на них неорганических соединений (солей серебра, йода, марганца и др.) вызывает митотическое деление женского ядра, выбрасывание направительных телец и дробление. В связи с этим наблюдением Кольцов предложил своим ученикам и коллегам применить испробованный им подход к яйцам дрозофилы. В.В.Сахаров использовал в качестве химического мутагена йод, а М.Е.Лобашев и Ф.А.Смирнов — аммиак и уксусную кислоту, однако во всех этих случаях частота мутаций была не намного выше спонтанного уровня.

Над проблемой химического мутагенеза в институте также работал И.А.Рапопорт, который вел поиск сильных химических мутагенов среди органических веществ. В 1946 г. в «Докладах Академии наук СССР» вышла его статья, посвященная карбонильным соединениям и их мутагенному действию на растения и дрозофилу, а в «Nature» — английских генетиков Ш.Ауэрбах и Дж.Робсона, описавших мутагенную активность иприта и его производных на дрозофиле и грибах.

В последующие два года Рапопорт обнаружил сильные химические мутагены (этилуретан и другие производные карбаминовой кислоты, акролеин, диметил- и диэтилсульфаты, diaзометан, diaзоуксусный и трифторборный эфиры, нитрозометилуретан, окись этилена, этиленмин и др.). До их открытия мутагены химической природы приравнивались некоторыми авторами по механизму действия к радиационным агентам. Действительно, сначала — в опытах с ипритом, формальдегидом и уретаном — максимально достижимый выход мутаций не превышал «радиационного лимита». Затем

были открыты химические мутагены, которые оказались значительно эффективнее радиации. В опытах с первым из них, этиленимином, удалось увеличить частоту мутаций в два-три раза, а с нитрозометилуретаном и нитрозоалкилмочевинами — в десятки раз, т.е. до небывало высоких величин.

Впоследствии выяснилось, что химические мутагены действуют избирательно. Например, производные диазометана не вызывали фрагментации и хромосомных перестроек — обязательных спутников радиационного мутагенеза. Формальдегид проявил сразу две избирательные особенности: мутации возникали только у самцов и преимущественно в период гаметогенеза. Дихлорэтан же сильнее действовал на самок. Однако, несмотря на индивидуальность почти каждого из химических мутагенов, качественно у них больше сходных черт, чем различий.

По сравнению с радиационными химические мутагены обладают большей упорядоченностью действия и избирательностью, образуют значительно более широкий спектр генетических изменений и вызывают резкое возрастание выхода ценных для селекции мутаций. Кроме того, взаимодействия химических мутагенов с азотистыми основаниями ДНК протекают строго индивидуально, и это позволяет получить такие мутации, как замены пар оснований и сдвиг рамки считывания.

Мутагены: польза и риск

В 40—60-х годах XX в. химические мутагены рассматривались как средство для получения новых мутаций у организмов и изучения закономерностей их наследования. Были открыты сотни различных по структуре химических соединений, вызывающих генетические изменения, создана основа классификации мутагенов, изучались механизмы восстановления химически индуцированных повреждений ДНК. Все эти исследования внесли большой вклад в понимание механизмов мутационного процесса в клетках самых разных организмов — от вирусов до млекопитающих. Химические мутагены стали широко применяться для получения мутантных форм растений и микроорганизмов с новыми хозяйственно важными свойствами [1].

Новые знания (осознание того, что наследственные изменения могут быть искусственно вызваны у любого организма, будь то микроорганизм, растение или животное) и стремительный рост химических производств вызвали опасения у ряда ученых (Рапопорт был одним из первых). Они рассматривали мутагенное действие химических соединений как потенциальную опасность для человека. Так, в 1956 г. ботаник А.Бартелмес опубликовал обзорную статью, названную «Мута-

генные лекарства», в которой собрал и проанализировал многочисленные работы по изучению цитогенетических эффектов различных химических соединений, распространенных в окружающей среде. В конце статьи он сделал такое заключение: если ранее основное внимание исследователей было обращено на терапевтические и токсикологические свойства лекарств, стимуляторов, косметических средств, пищевых добавок и других веществ, то результаты генетических исследований последних двух десятилетий призывают обратить внимание на возможные цитогенетические эффекты и их последствия [2].

В начале 60-х годов японские ученые обнаружили, что нитрофурановые соединения, широко используемые в производстве мясных и рыбных сосисок в качестве консервантов, вызывают мутации в клетках кишечной палочки. Уже к середине 60-х годов была достигнута критическая масса данных, свидетельствующих о мутагенной активности широко распространенных в окружающей среде веществ. Стало очевидным, что химические соединения необходимо проверять на генетическую безопасность.

Американские ученые во главе с А.Холландером, руководителем биологического отдела Ок-Риджской национальной лаборатории, в 1969 г. организовали Общество по изучению мутагенов окружающей среды США. Так были заложены организационные основы нового научного направления — генетической токсикологии, которая впоследствии стала междисциплинарной наукой на стыке генетики, токсикологии, гигиены и биохимии чужеродных веществ. Все виды регистрируемых различными методами последствий действия химических соединений или их метаболитов на генетический аппарат организмов были обозначены как генотоксичность (повреждения ДНК и индукция мутаций). В начале 70-х годов во многих странах появились национальные общества, впоследствии объединенные в Европейское общество по мутагенам окружающей среды [3].

К середине 70-х годов было изучено множество химических соединений, используемых в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и в быту, и создана Международная комиссия по защите от мутагенов и канцерогенов окружающей среды (International commission for the protection against environmental mutagens and carcinogens, ICPERC). При ее поддержке проводилось углубленное изучение генотоксичности (включая эпидемиологические исследования) пестицида дихлофоса, промышленных соединений эпихлоргидрина, винилхлорида, изониазида (тубазида — лекарственного средства для лечения туберкулеза) и других широко распространенных химических соединений.

В СССР генетическая токсикология развивалась в рамках Секции генетических аспектов

проблемы «Человек и биосфера» Государственного комитета по науке и технике. Ежегодно проводились научные конференции, издавались сборники научных трудов по актуальным проблемам генетической токсикологии, разрабатывались методические рекомендации по изучению генотоксических эффектов химических соединений.

Генетическая токсикология фактически стала новым этапом в изучении химического мутагенеза. Исследование механизма действия новых химических мутагенов (различных красителей, лекарственных средств, пестицидов, компонентов бытовой химии и др.) сопровождалось изучением факторов, модифицирующих их активность. Существенный вклад в разработку методологии тестирования на генетическую безопасность лекарственных средств внесли сотрудники НИИ по биологическим испытаниям химических соединений.

Как выявляют мутагены окружающей среды

Основная задача генетической токсикологии — оценка риска возникновения мутаций в соматических и половых клетках человека при действии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Очевидно, что подобные исследования невозможно проводить непосредственно на человеке, поэтому были созданы различные тест-системы — методы регистрации *in vitro* генотоксических эффектов изучаемого ксенобиотика. Индикаторами служили микроорганизмы, клетки млекопитающих и человека, растения и лабораторные животные. Для тестирования химических соединений используются хорошо известные в генетике подходы: учеты хромосомных aberrаций и генных мутаций в клетках млекопитающих, оценка рецессивных мутаций у дрозофилы и доминантных летальных — у грызунов. Позже, с развитием новых молекулярно-генетических методов, появился бактериальный SOS-хромотест, созданы модели трансгенных мышей, метод «комет» для выявления повреждений ДНК в единичных клетках. Последние позволяют исследовать органоспецифичность генотоксического действия химических соединений.

Все тест-системы должны обладать высокой пропускной способностью, и в этом лидирует тест, разработанный в 1973 г. американским исследователем Б.Эймсом [4]. Сущность этого метода заключается в регистрации возможных мутаций, вызванных испытываемым соединением или его метаболитами на тест-штаммах *Salmonella typhimurium*. Из-за генетических нарушений они не могут синтезировать гистидин и не растут в лишенной его среде, но приобретают исходную способность в результате обратной мутации под действием мутагенов, что и служит критерием их

активности. Для метаболической активации тестируемого соединения используют экстракт из печени крыс, содержащий ферменты эндоплазматического ретикулума, способные превращать вещество в мутагенную (канцерогенную) форму. Время тестирования — около 40 ч (для сравнения — на тестирование с использованием экспериментальных животных затрачиваются месяцы, а в случае изучения канцерогенной активности — два-три года).

По результатам тестирования химических соединений в тесте Эймса мутагенные соединения стали делить на мутагены прямого действия — соединения, реакционная способность которых достаточна для химической модификации ДНК, РНК и некоторых белков, и промутагены — вещества, которые сами по себе инертны, но превращаются в организме в мутагены под действием ферментных систем организма. Последние часто называют «конечными» мутагенами.

В конце 60-х — начале 70-х годов методы изучения мутагенной и канцерогенной активностей не перекрывались и основывались на разных принципах. Канцерогенную активность выявляли на животных, и для этого требовалось много животных и времени. Однако Эймс с соавторами в 1973 г. установили, что 16 известных канцерогенов (бензпирен, афлатоксин, бензидин и др.) — промутагены и индуцируют мутации у тест-штаммов *S.typhimurim* после метаболической активации [5]. Стало ясно, что существует связь между мутагенной и канцерогенной активностью для ряда групп химических соединений. Позже, в 1975 г., эти результаты подтвердили Дж.МакКанн и его коллеги, используя тест Эймса для изучения мутагенной активности около 300 веществ, проявляющих и не проявляющих канцерогенную активность на мышах [6]. Так возник недорогой тест для скрининга мутагенов и, соответственно, для их обнаружения.

С этого времени стало существовать представление, что «мутагены — это потенциальные канцерогены», и тест-системы на генотоксичность начали рассматривать как краткосрочные тесты на потенциальную канцерогенность. В этой связи проверку на генотоксичность стали использовать для решения двух задач: для выявления в половых клетках человека потенциального мутагенного действия и в соматических клетках для оценки генетических эффектов в связи с их потенциальной канцерогенной опасностью.

Надо иметь в виду, что все экспериментальные результаты, полученные с помощью тест-систем, применительно к человеку имеют только прогнозистическое значение. Их обычно используют для скрининга (просеивания) множества соединений и для отбора веществ с мутагенной активностью, которую затем проверяют на животных. Важность скрининга связана с чрезвычайно большим числом химических соединений, которые необходи-

мо тестировать. Так, в компьютерной базе данных Chemical abstracts service (<http://www.cas.org>), к 29 мая 2012 г. зарегистрировано 66 775 тыс. органических и неорганических соединений, из которых более 295 тыс. используются в разных отраслях промышленности, в сельском хозяйстве, фармакологии, косметологии, в быту и т.д. В 2003 г., по данным этого же источника, в хозяйственном обороте находились 230 117 химических соединений. Это свидетельствует о том, что за девять лет в окружающую среду введены более 65 тыс. новых веществ, при этом нет уверенности в том, что они подвергнуты скринингу на мутагенность, не говоря о полномасштабной проверке на генетическую безопасность, поскольку базы данных по испытаниям на биологическую активность многих компаний-разработчиков недоступны.

Биотрансформация мутагенов

Хорошо известно, что чужеродные соединения (ксенобиотики), попадая в организм, подвергаются частичной или полной биотрансформации. Под этим термином подразумевается целый комплекс как ферментативных, так и спонтанных превращений химического вещества в биологически активные метаболиты. Когда образуются менее активные по сравнению с исходным веществом продукты, говорят о детоксикации. Эта основная функция системы биотрансформации ксенобиотиков направлена на ускорение выведения потенциально опасных чужеродных веществ из организма, которое достигается переводом липофильных соединений в более водорастворимые.

Когда биологически малоактивные вещества превращаются в высокотоксичные или соединения, индуцирующие канцерогенез, мутагенез и т.д., процесс называют метаболической активацией, или токсификацией. В случае химических

мутагенов биотрансформация может существенно менять уровень их конечных генетических эффектов.

Система биотрансформации ксенобиотиков включает большую группу ферментов, осуществляющих окисление, восстановление, гидролиз, деалкилирование, ацилирование и другие химические реакции, приводящие к метаболическим превращениям чужеродных соединений и их экскреции из организма [7]. Основными ферментами этой системы считаются цитохром Р-450 (СYP), эпоксидгидролазы, глутатион-S-трансферазы, сульфотрансферазы, N-ацетилтрансферазы и УДФ-глюкуронилтрансферазы.

Биотрансформация ксенобиотиков протекает в два этапа. Сначала (фаза I) они приобретают реакционноспособные группы под действием различных изоформ цитохрома Р-450, при этом могут образоваться соединения и более, и менее токсичные по сравнению с исходным веществом. Затем (фаза II) метаболиты вступают с эндогенными субстратами в реакции конъюгации (в них участвуют упомянутые гидролаза и трансферазы), становятся малотоксичными и выводятся из организма с мочой и калом. Однако конечные свойства любого ксенобиотика зависят от соотношения скоростей реакций обеих фаз биотрансформации: риск развития патологии или генотоксических эффектов больше при высокой активности фазы I и низкой активности фазы II (рис.1). Приведу несколько примеров.

Из полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) лучше всех изучен бенз(а)пирен — самый распространенный загрязнитель окружающей среды. Он входит в состав сажи и смолы, содержащихся в дыме труб предприятий металлургической и коксохимической промышленности и ТЭЦ, присутствует в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания, в табачном дыме, сточных водах. Достоверно установлено, что канцерогенные и мутагенные свойства большинства ПАУ связаны с их биотрансформацией в активные метаболиты. Так, немутагенный бенз(а)пирен в организме окисляется с образованием эпоксидов (ареноксидов) — высокоактивных электрофильных соединений, которые легко образуют ковалентную связь с нуклеофильными центрами биомакромолекул. Ареноксиды бенз(а)пирена в свою очередь служат субстратом для другого микросомного фермента — эпоксидгидратазы, катализирующей гидратацию эпоксидов в соответствующие дигидроксиды. Из 7,8-дигидроксида под действием гидроксилазы вновь образуется эпоксид (7,8-дигидрокси-9,10-эпоксид) бенз(а)пирена, который считается главным канцерогенным метаболитом и наиболее реакционноспособным соединением [8]. Кроме того, он отличается стереоселективностью, т.е. у него разное соотношение (+) и (–) ди-эпоксидов (рис.2).

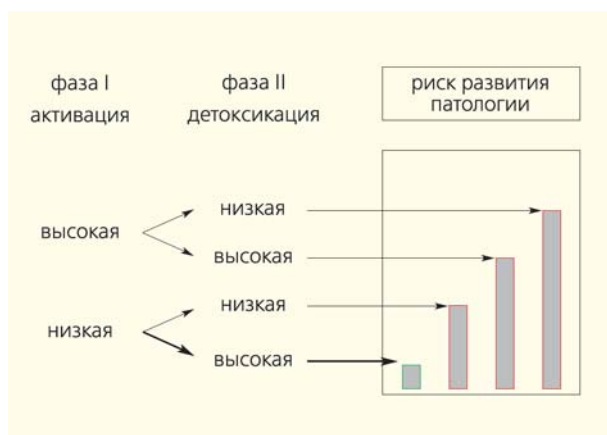


Рис.1. Зависимость риска развития патологии от соотношения скоростей двух фаз биотрансформации.

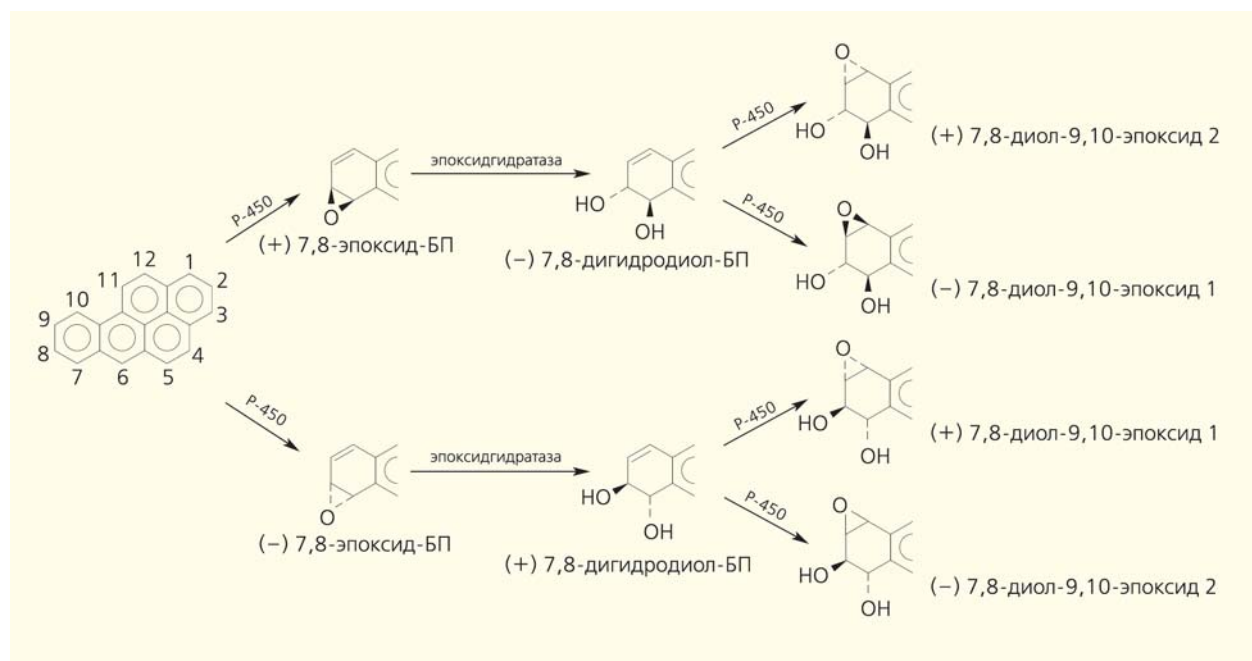


Рис.2. Образование и стереохимия метаболитов бенз(а)пирена, ответственных за его канцерогенную и мутагенную активность. Главные пути метаболизма обозначены жирными стрелками.

В настоящее время изучено более 30 мутагенных и канцерогенных метаболитов бенз(а)пирена, при этом суммарный метаболический профиль может быть сложным. Диолэпоксиды составляют лишь незначительную долю в общем метаболизме бенз(а)пирена и других ПАУ. В организме животных образуются в основном фенолы и дигидродиолы, которые конъюгируют с эндогенными субстратами и выводятся из организма.

Из галогенированных углеводородов особое внимание ученых привлекает винилхлорид — один из крупнейших по объему органических полупродуктов мирового химического производства, используемых для дальнейшего производства поливинилхлорида. Винилхлорид обладает канцерогенным и мутагенным действием на животных и человека. В организме он окисляется микросомными монооксигеназами и превращается в эпоксид — хлорэтиленоксид, из которого путем внутримолекулярной перестройки образуется хлорацетальдегид [9]. Тот, в свою очередь, связываясь с глутатионом, трансформируется в S-формилметилглутатион или окисляется альдегиддегидрогеназой до хлоруксусной кислоты (рис.3). Из всех метаболитов винилхлорида наибольшую мутагенную активность проявляет хлорэтиленоксид.

Реакции конъюгации ксенобиотиков и их метаболитов с эндогенными субстратами не во всех случаях обезвреживают поступающие в организм чужеродные соединения, иногда они приводят к образованию более активных соединений, т.е. общеизвестные реакции детоксикации вызывают

повышение токсичности (токсификацию). Возникновение реактивных соединений из конъюгатов вызвано их распадом и последующей перестройкой продуктов [10]. Так, конъюгат сульфата и фенацетина, гидроксилированного на первой стадии биотрансформации, высокотоксичен, легко связывается с белками и нуклеиновыми кисло-

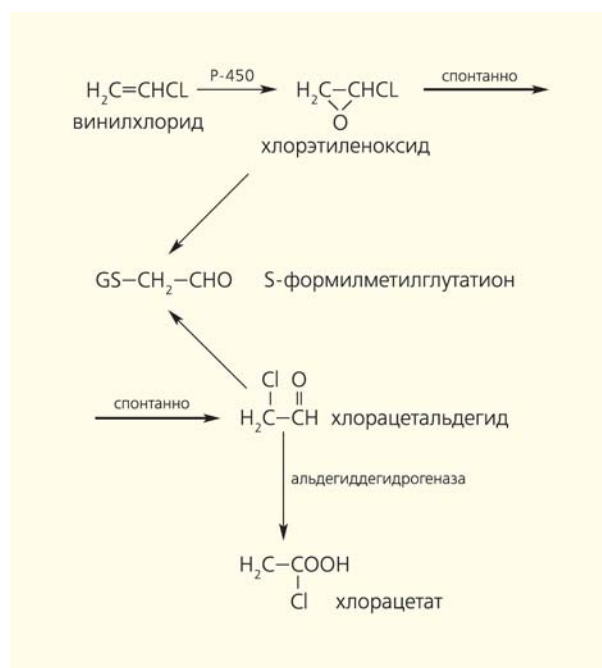


Рис.3. Метаболизм винилхлорида.

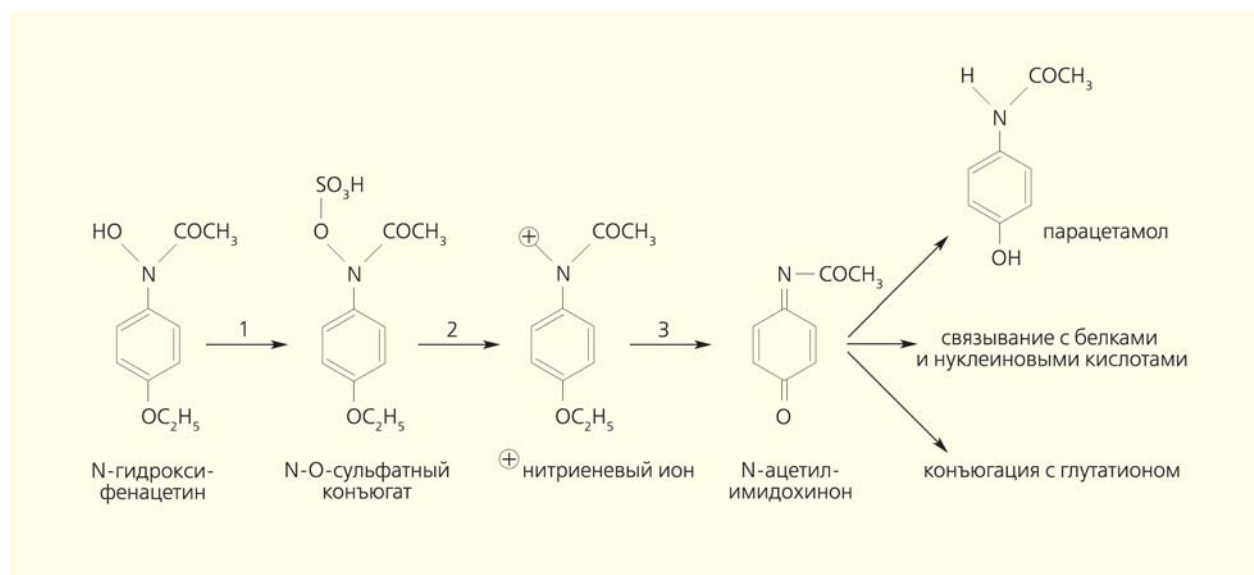


Рис.4. Схема метаболической активации фенацетина N-гидроксифенацетина. 1 — реакция конъюгации с сульфатом, 2 — неферментативное отщепление сульфата, 3 — спонтанная перестройка.

тами (рис.4). Глюкуроновые конъюгаты 4-амино-бифенила и бензидина индуцируют опухоли мочевого пузыря. Это тоже связано со спонтанной перестройкой конъюгатов в мочевом пузыре и с образованием высокоэлектрофильных соединений.

К подобным последствиям приводит биотрансформация противотуберкулезного средства изониазида — он ацетируется при участии N-ацетилтрансферазы (фермента, содержащегося в печени человека) с образованием высокоактивного N-ацетилгидразина (рис.5). Этот метаболит проявляет гепатотоксичность и мутагенную активность в различных тест-системах [11]. У людей с быстрым выведением изониазида из организма («быстрый» тип ацетилирования) этот препарат обычно вызывает нарушение функций печени (гепатотоксичность), а при «медленном» типе — по-

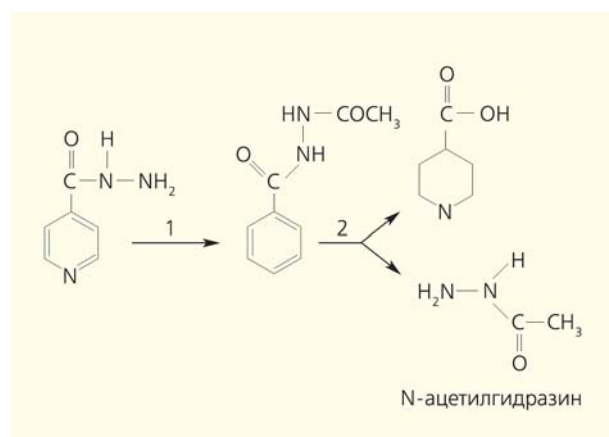


Рис.5. Ацетилирование изониазида и образование N-ацетилгидразина. 1 — ацетилирование, 2 — гидролиз.

чек (нефротоксичность). Еще пример — немутагенный N-нитрозодиметиламин, который в печени подвергается ферментативному окислительно-деметилованию и превращается в высокомутагенный и канцерогенный метилдiazогидроксид.

Главная мишень для мутагенов в клетке — ДНК, а также, по-видимому, некоторые белки, в основном те из них, которые играют структурную роль в организации генома или принимают участие в репликации, рекомбинации или репарации повреждений ДНК. Среди мутагенов наиболее обширен класс электрофильных алкилирующих соединений, к которым относят не только эти типичные агенты (дiazоалканы, эфиры серной кислоты и алкансульфоокислот), но и эфиры фосфорной и азотной кислот, аминоэтилирующие (2-хлорэтиламин, этиленмин и их производные) и оксиэтилирующие (этиленоксид и его производные) реагенты, альдегиды. К тому же классу мутагенов причисляют многие нитрозосоединения: N-нитрозо-N-алкиламиды карбоновых кислот, N-нитрозо-N-алкилуретаны, N-нитрозо-N-алкилмочевины, N-алкил-N-нитрозо-N'-нитрогуанидины. Все они сами по себе лишены алкилирующих свойств, но при их гидролитическом распаде образуются алкилдiazогидроксиды (возможно, свободные алкилкарбокатионы) — по-видимому, наиболее активные мутагены из всех известных.

Электрофильными реагентами становится также подавляющее большинство конечных мутагенов, образующихся из синтетических и природных веществ. Один из примеров — глюкозид циказин (β-D-глюкозид метилазоксиметанола), который под действием фермента β-глюкозидазы трансформируется в мутагенное соединение метилдiazогидроксид.

Чувствительность к генотоксикантам

Уже более полувека известно, что различия в метаболизме ксенобиотиков у человека предопределены генетически (мутациями в соответствующих генах). Генетический полиморфизм обнаружен в каждой группе ферментов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков. Выявлены мутантные аллели, влияющие на функциональную активность ферментов. В генетических исследованиях таких генов установлены значительные межпопуляционные и межэтнические различия их аллельного полиморфизма. Выяснилось, что эти функционально неполноценные аллели значительно чаще встречаются у людей с различными заболеваниями, в этиологии которых важную роль играют мутагенные и канцерогенные вещества [12–14].

Многочисленные исследования свидетельствуют о достаточно широком спектре полиморфизма генов, кодирующих ряд известных ферментов обеих фаз биотрансформации. Так, частота встречаемости «нулевого» аллеля гена *GSTM1* (делеция в гене), кодирующего один из изоэнзимов глутатион-S-трансферазы, в разных человеческих популяциях варьирует от 56% (у индусов) до 100% (у жителей Микронезии).

Полиморфизм по изоформе цитохрома CYP2D6 впервые обнаружен при использовании в клинической практике дебризохина — блокатора адренергических рецепторов. Выяснилось, что 7% населения Кавказа гомозиготны по мутантному аллелю гена *CYP2D6*, что приводит к резкому снижению активности данного фермента.

У человека наиболее активно в метаболизме мутагенов/канцерогенов участвуют изоформы цитохрома P-450: CYP1A1, CYP1F2, CYP2A6, CYP2E и CYP3A4. Существование мутантных неактивных аллелей для этих изоформ пока не установлено, что может быть связано с очень низкой встречаемостью таких аллелей в человеческих популяциях.

Несколько изоформ CYP1A1 индуцируются сигаретным дымом и ПАУ. По данным эпидемиологических исследований, с этим связан повышенный риск заболеваемости раком легких, причем подвержено ему 10% белого населения. Установлено также, что около 50% европейцев имеют делецию в гене *GSTM1*. Оказалось, что риск развития рака легких зависит еще от сочетания мутантного аллеля *CYP1A1* и этого «нулевого аллеля» *GSTM1*. Более того, некурящие люди с «нулевым» генотипом *GSTM1* не подвержены риску развития рака мочевого пузыря, а среди заболевших этим видом рака почти 25% курящих людей, у которых выявлена делеция в этом гене.

N-ацетилтрансфераза-2 (NAT2) имеет три варианта: медленную, среднюю и быструю. «Медленные ацетиляторы», к которым относятся 50–60% европейцев и 30–40% афроамериканцев, подвержены повышенному риску развития рака

мочевого пузыря при контакте с 2-нафтиламином, бензидином и другими amino- и aminoазо-соединениями. Все эти вещества — промутагены, проявляющие генетическую активность в самых различных тест-системах.

Напомним, что эпоксидгидратаза играет важную роль в детоксикации эпоксидов, образовавшихся на первом этапе биотрансформации ПАУ, афлатоксинов и других соединений. Полиморфизм этого фермента связан с мутациями в экзонах 3 и 4: в первом случае мутация приводит к замене тирозина-113 на гистидин, что снижает синтез эпоксидгидратазы на 40%, а во втором — к замене гистидина-139 на аргинин, и выработка этого фермента увеличивается. Выяснено, что низкая активность эпоксидгидратазы повышает риск возникновения рака легких у курящих, карциномы печени среди людей, контактирующих с афлатоксинами. Высокая активность этого фермента снижает риск развития рака легких, однако ассоциируется с развитием рака яичников.

Все приведенные примеры показывают, что у человека полиморфизм ферментов обеих фаз метаболизма ксенобиотиков — важный фактор, определяющий индивидуальные различия в чувствительности к генотоксическому воздействию ксенобиотиков. Однако важно понимать, что это лишь генетически обусловленная предрасположенность, а в реальности последствия генотоксических воздействий зависят также от различных внешних (индукторов и ингибиторов цитохромов P-450) и эндогенных факторов (гормонального статуса, патологических состояний и т.д.).

Оценка последствий

В целом проблема доказанности мутагенности для человека того или иного химического соединения на сегодняшний день не решена. Пока нет прямых доказательств того, что химические вещества вызывают наследуемые мутации в половых клетках человека. Единственным критерием, указывающим на потенциальную мутагенность химического вещества для человека, считаются позитивные результаты, полученные при изучении наследуемых мутационных событий (любого типа) в половых клетках млекопитающих.

Для ионизирующих излучений тоже нет прямых доказательств того, что они вызывают в половых клетках людей те или иные изменения, которые будут передаваться из поколения в поколение. Однако есть убедительные экспериментальные данные о способности радиации индуцировать наследуемые мутации в половых клетках мышей. В настоящее время для оценки радиационного риска для человека используется модель человек—мышь, что позволило установить величину удваивающей дозы радиации для человека в 1 Гр [15]. Хроническое облучение в течение 30 лет

суммарно в 1 Гр приводит к появлению около 2 тыс. случаев генетических заболеваний на каждый миллион новорожденных среди детей тех, кто подвергался облучению.

Подобный подход для оценки генетического риска от химических мутагенов также рассматривался. Предлагалось использовать радиационный эквивалент. Однако при оценке генетических эффектов радиации учитывается поглощенная доза, т.е. количество поглощенной энергии. В случае химических соединений такой возможности нет, поскольку их мутагенная активность может зависеть от путей поступления в организм, скорости биотрансформации и выведения из организма. Кроме того, химические мутагенные соединения могут отличаться друг от друга по механизму действия, поэтому оценивать генетические последствия необходимо отдельно для каждой группы или даже для отдельных соединений, что делает проблему нерешаемой и подталкивает на поиск нетривиальных подходов.

В отношении канцерогенов дело обстоит иначе. Весь мировой опыт по изучению канцерогенной опасности различных веществ и производственных факторов суммируется в монографиях Международного агентства по изучению рака (International agency for research on cancer, IARC) при Всемирной организации здравоохранения. С 1971 по 2011 г. опубликовано 102 тома, где даны заключения о 900 химических агентах, сложных смесях и производственных процессах.

Главными критериями канцерогенной опасности вещества для человека служат экспериментальные данные, результаты эпидемиологических исследований (проведенных по методу «случай—контроль») или когортных. IARC ранжирует изученные соединения по четырем группам. К первой из них отнесены вещества, роль которых в возникновении опухолей у человека безусловно доказана. В ней числятся 107 веществ, производственных и бытовых факторов, для которых получены убедительные эпидемиологические данные. Четвертая группа (класс «неканцерогенов» для человека) самая малочисленная, в нее, по комплексной экспертной оценке IARC, включено только одно соединение — капролактан.

* * *

За истекшие 80 лет химический мутагенез стал одним из краеугольных камней современной генетики, внес существенный вклад в понимание механизмов генетической изменчивости организмов и в селекцию новых сортов культурных растений и новых штаммов микроорганизмов-продуцентов биологически активных веществ. Важный этап развития учения о химическом мутагенезе — возникновение генетической токсикологии, которая стала мостиком между генетикой и другими науками, такими как медицина, экология, биохимия чужеродных соединений. Мутагенез теперь рассматривается как результат взаимодействия химического мутагена и целого организма. ■

Литература

1. *Panopom И.А.* Открытие химического мутагенеза: Избранные труды. М., 1993.
2. *Barthelmess A.* Mutagenic drugs // *Arzneim. Forsch.* 1956. V.6. № 4. P.157—168.
3. *Wassom J.S.* The origins of genetic toxicology and Environmental Mutagen Society // *Environ. Mol. Mutagen.* 1989. V.14. Suppl. 16. P.1—6.
4. *Ames B.N., Lee F.D., Durston W.E.* An improved bacterial system for the detection and classification of mutagens and carcinogens // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1973. V.70. P.782—786.
5. *Ames B.N., Durston W.E., Yamasaki E., Lee F.D.* Carcinogens are mutagens: A simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1973. V.70. P.2281—2289.
6. *McCann J., Choi E., Yamasaki E., Ames B.N.* Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975. V.72. P.5135—5139.
7. *Сапрын А.Н.* Ферменты метаболизма и детоксикации ксенобиотиков // *Успехи биол. химии.* 1991. Т.32. С.146—175.
8. *Shou M., Gonzalez F.J., Gelboin H.V.* Stereoselective epoxidation and hydration at the K-region of polycyclic aromatic hydrocarbons by cDNA-expressed cytochromes P450 1A1, 1A2, and epoxide hydrolase // *Biochemistry.* 1996. V.35. P.5807—5813.
9. *Bolt H.M.* Metabolic activation of vinyl chloride, formation of nucleic acids adducts and relevance to carcinogenesis // *IARC Sci. Publ.* 1986. V.70. P.266—268.
10. *Mudler G.J., Hinson J., Gillette J.R.* Generation of reactive metabolites of N-hydroxy-fhenacetin by glucuronidation and sulfatation // *Biochem. Pharmacol.* 1977. V.26. P.189—196.
11. *Sarich T., Yoossefi M., Zhou T. et. al.* Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits // *Archives of Toxicology.* 1996. V.70. P.835—840.
12. *Спицын В.А.* Экологическая генетика человека. М., 2008.
13. *Суханов В.А., Пирузян Л.А.* Фармакогенетические проблемы в медицине. М., 2009.
14. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Ред. В.С.Баранов. СПб., 2009.
15. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите / Под общей ред. М.Ф.Киселева и Н.К.Шандалы. М., 2009.

Микроэкскурс в макроэволюцию

Я.М.Галл

Историки науки и биологи различных специальностей проявляют большой интерес к формированию современных концепций макроэволюции. Вопрос о роли генетики индивидуального развития в макроэволюции исследован в гораздо меньшей степени. Тем интереснее обратиться к работе Н.К.Кольцова, посвященной прогрессивной эволюции, где он широко использовал материал по генетике развития, зоологии беспозвоночных животных и экологии [1]. В ней Кольцов не просто обосновал ведущую роль неотении (достижения половозрелости на личиночной стадии) в макроэволюции, но одним из первых начал поиск генетических механизмов и экологических последствий этого сложного явления.

Рассмотрение прогрессивной эволюции он начал с критики идеи о том, что степень приспособленности организмов может стать главным критерием прогрессивной эволюции. Такой модный тогда абстрактно-экологический взгляд он просто отвергал: «В сущности, в каждый данный исторический момент все виды оказываются в равной степени приспособленными к условиям своего существования, и плазмодий малярии является не менее приспособленным, чем человек и анофел, между которыми распределяется его существование. Есте-



Яков Михайлович Галл, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского филиала Института истории естествознания и техники им.С.И.Вавилова РАН. Основные научные интересы связаны с изучением истории и методологии эволюционной теории и общей биологии.

ственный отбор строго выкидывает все неприспособленные формы. Приспособление нельзя оценить отвлеченно, а только по отношению к совершенно определенным условиям, и, поскольку о приспособленности заботится естественный отбор, все виды животных и растений, существовавшие в отдаленной эпохе и ныне существующие, оказываются одинаково приспособленными» [1. С.486].

При экологической интерпретации макроэволюции Кольцов действительно отвергал всякую отвлеченность и общие рассуждения. Он полагал, что эволюционирующую группу всегда нужно рассматривать в тесном единстве с абиотической и биотической средой обитания или при переходе в новые среды. Более того, Кольцов предлагал изучать эволюцию и вымирание группы как коадаптированный комплекс: «Не-

уклюжий стегоцефал был, без сомнения, прекрасно приспособлен к климату, почве, условиям обитания, к защите от хищников, паразитов и современных ему бактерий, от которых, может быть, быстро вымерли бы многие из его потомков, которые кажутся нам более приспособленными, а на самом деле приспособлены к совершенно иным условиям» [1. С.486]. Рассматривая эволюцию рептилий и млекопитающих, Кольцов мастерски обрисовал экологический сценарий макроэволюции, при этом подчеркнув, что естественный отбор обеспечивает лишь некий минимум приспособленности и помимо адаптивной эволюции широко распространена нейтральная.

Концепцию биологического или экологического прогресса он также ставил под сомнение: «Некоторые биологи пытаются оценить прогресс количествен-

но — увеличение числа особей и расширение площади его расселения; сужение площади и уменьшение числа особей — признаком регресса. Однако резко бросающиеся в глаза явление биологических «волн жизни», столь часто наблюдаемое среди всех животных, растений и особенно наглядно среди насекомых, которые то появляются в известные годы на огромных пространствах и в неслыханных количествах, то почти совершенно исчезают, вряд ли имеет прямое отношение к прогрессу или регрессу. И если бы мы захотели оценивать прогресс количеством особей и шириной их распространения, то муравьев и бактерий надо было бы поставить наравне с человеком на одну и ту же самую высшую ступень биологической лестницы. А еще несколько сотен тысяч лет назад, в ледниковый период, человек, оттесняемый льдами, разбросанный маленькими группами среди суровой природы, мог бы, пожалуй, быть принят за один из регрессивных видов» [1. С.486—487]*.

Кольцов обратил внимание, что исследователи при оценке прогрессивной эволюции всегда выступают как антропоцентристы, считая человека самым прогрессивным существом. Но для такого взгляда нет ни малейших оснований: «Очевидно, требуется немало усилий, чтобы обосноваться от этого ненаучного предвзвешивания» [1. С.487].

Кольцов внимательно рассмотрел понятия «высшее» и «низшее» в эволюционной биологии с позиции генетики и молекулярной биологии. Для иде-

ального исследования нужно было бы привлечь сравнительную геномику видов, особенности строения их хромосом или их небольших участков и отдельных молекул. Но генетика, тогда еще молодая наука, не могла решать такие задачи, поэтому Кольцов предложил старый критерий прогресса, выражающий морфофизиологическую сложность фенотипа. Но он не случайно говорит о «фенотипе», а не об «организме», тем самым подчеркивая, что эволюция всегда изучалась лишь на одном уровне. Кольцов явно прогнозировал, что генетика может быть вовлечена в познание большой эволюции двумя путями: с помощью механизмов формирования фенотипических новшеств (генетика развития) и изучением эволюции генотипа отдельно от фенотипических преобразований. Но даже старый критерий однозначно демонстрирует, что не вся эволюция в целом носит прогрессивный характер. На огромном материале по зоологии беспозвоночных он показывал, что в ходе макроэволюции явления регресса имеют место не только как тупиковые линии или короткие фазы в прогрессивной эволюции. Он анализирует взаимосвязи и переход от прогресса к регрессу и обратно и подчеркивает, что неотения лежит в основе и прогрессивных, и регрессивных (упрощенных организаций) событий в эволюции.

Для доказательства широкого распространения регресса в эволюции любое упрощение фенотипа Кольцов трактовал как регрессивное. К явлениям регресса он отнес все формы паразитизма и неотении: «Надо заранее слишком твердо уверовать в прогрессивный характер всякой эволюции, чтобы отрицать очевидность регресса у всех этих паразитических, сидячих и неотенических форм, которые, как правило, являются упрощенными по сравнению с их более сложными предками,

результатом потери большого количества генов, не возмещаемой приобретением некоторого числа новых генов» [1. С.485].

Кольцов специально остановился на генетических механизмах макроэволюции: «Возможно, что первым шагом к закреплению неотении у аксолотля или коловратки явилось возникновение нового гена, например, подавляющего развитие щитовидной железы, в результате чего подавляется и метаморфоз. Но с того момента, когда взрослая стадия исчезла, все гены, определяющие развитие утраченных органов взрослых стадий, становятся ненужными для вида, выходят из-под влияния естественного отбора и с течением времени мало-помалу автоматически выкидываются из генотипа» [1. С.485].

К моменту появления статьи Кольцова Е.Форд и Дж.Хаксли уже исследовали генетические аспекты неотении и предложили концепцию скоростей действия генов, контролирующих гормональный статус онтогенеза [2]. Эти британские исследователи отказались от идеи возникновения новых генов, а сосредоточили внимание на активности генов, контролирующих онтогенез. Кольцов же говорил о создании новых генов, но действующих через репрессию базисного гена, ответственного за развитие щитовидной железы. Интерпретации кажутся совершенно разными, но их объединяла общая мысль: в центре стоят активность генов и ее регуляция. По Кольцову, неотения потому и играла такую большую роль в эволюции и так широко распространена, что может легко возникнуть путем изменения активности одного гена или появления нового гена с множеством взаимодействий и эффектов.

К неотении Кольцов отнес все случаи и упрощения онтогенеза, и трансформации органов. Сосредоточился он на анализе отряда Diptera, так как на дрозофиле уже были известны гомеозисные мутации. Появление

* А.В.Яблоков в монографической статье 1968 г. о прогрессивной эволюции целиком разделяет эту концепцию биологического прогресса. Любопытно, что историк биологии У.Провин в 1922 г. предложил оценку критериев биологического прогресса, полностью совпадающую с критическими мыслями Кольцова. Философ науки Ф.Вукетич полагает, что концепция биологического прогресса относится к области мифологии.

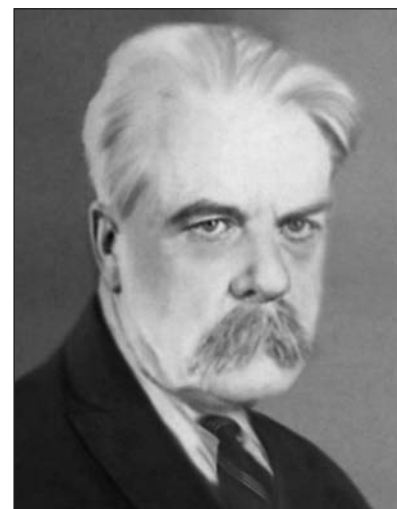
ние антенн, хоботковых лопастей и гальтеров объяснялось остановкой в развитии на ранних эмбриональных стадиях и поэтому было отнесено к неотении. Но открытые к тому времени гомеозисные мутации (*bithorax*, *aristopedia*, *tetraptera*) уничтожают результаты действия неотении и возвращают органы в предковое состояние (работы К.Бриджеса, Е.И.Балкашиной, Б.Л.Астаурова). Изучая такие мутации, можно проследить эволюцию группы, поскольку, по словам Кольцова, именно они «отпирают неотенические запоры».

Почему гомеозисные мутации всегда проявляются в виде уродов и страшных монстров? Кольцов полагает, что причину следует искать в эволюции генома. Все пять известных к тому времени гомеозисных локусов у дрозофилы располагаются рядом в определенной последовательности на очень коротком участке в третьей хромосоме. Этот блок генов имеет очень древнее происхождение: отряд двукрылых обособился в результате образования одного неотеничного гена, остановившего развитие предкового насекомого на начальной стадии дифференцировки задних крыльев, ротовых частей и антенн. В ходе дальнейшей эволюции сам ген неотении распался на ряд находящихся в одной связке (как теперь говорят, гомеобоксе) локусов, контролирующих «недоразвитие», или неотению. Как пример дальнейшей дифференцировки одного базисного гена Кольцов использовал работы А.С.Серебровского по локусу *scute*, в которых показана возможность возникновения мутаций в разных участках одного гена [3].

Явление ступенчатого аллеломорфизма Серебровского было использовано при объяснении эволюции генома и фенотипической эволюции больших групп животных. Последовательная связка генов обеспечивает реализацию нового типа

развития надежнее, чем один ген. В случае контроля за одним геном обратная мутация может уничтожить онтогенетические и эволюционные новшества. Уроды появляются именно потому, что отдельные мутации (скорее, обратного типа) возникают лишь в одном из гомеозисных локусов и полная необратимость эволюции уже невозможна: «В настоящее время вместо одного гена неотении мы имеем целый отрезок, на котором сосредоточены гены, задерживающие развитие отдельных органов в мухе. Обратные мутации, отмыкающие неотенические запоры, происходят поэтому в отдельных локусах независимо друг от друга. Таким образом, результаты экспериментальных работ по генетике дрозофилы позволят нам, быть может, вскрыть природу одного мутационного толчка к неотении, который имел место миллионы лет назад и о котором не сохранилось ясных палеонтологических данных» [1. С.485].

Так очень коротко Кольцов сумел выразить целую гамму идей, которые сейчас стоят в центре внимания эволюционной и молекулярной биологии развития. Его идея о первоначальном мутационном толчке совсем не противоречила идее Форда и Хаксли. Они как бы лежат в разных временных интервалах эволюционной истории. Кольцов ушел в более древнюю историю происхождения генов «дизайнеров», конструирующих новые «архетипы», а Форд и Хаксли предложили концепцию действия генов в современном типе онтогенеза и использовали ее при объяснении эволюции. Таким образом, Кольцов и британцы изучали не только регуляторные механизмы в разных временных интервалах эволюционной истории, но и разные классы самих генов, и разные типы генетических сетей. В том же 1933 г. Р.Гольдшмидт, основываясь на работах по гомеозисным мутациям, впервые высказал скандальную идею об



Николай Константинович Кольцов. 1933 г.

обнадеживающих монстрах [4]. Интерпретация Кольцова близка к гольдшмидтовской, но выражена более осторожно.

Интересно, что изучение гомеозисных мутаций и генов-регуляторов пошло именно по пути, который очертил Кольцов. За последние 15 лет открыта роль гомеозисных генов в реализации общего плана строения животных и растений и в регуляции онтогенеза. Однако ученик Кольцова Б.Л.Астауров еще в 1927 г. описал мутацию *tetraptera*, вызывающую появление дополнительной пары крыльев за счет трансформации жужжальцев (гальтеров): «Я думаю, я не ошибусь, выразив надежду, что в итоге ведущихся в этой области исследований могут сложиться весьма многозначительные синтетические представления о генетических путях эволюции морфологических процессов и об их механизмах в индивидуальном развитии» [5]. Этот интерес Астауров сохранил на всю жизнь, хотя вскоре перешел к изучению генетики тутового шелкопряда [6, 7]. Молекулярные исследования показали, что гены этого типа состоят из высококонсервативной ДНК длиной в 180 нуклеотидных пар. Эти короткие последовательности присутст-

вуют у всех животных и растений и выполняют сходную функцию — кодируют белок, во многом напоминающий репрессорные белки прокариот. Эта группа генов обнаружена и у дрожжей, у которых они вовлечены в функцию спаривания и действуют как репрессор, контролирующий общий метаболизм.

Наличие гомеозисных боксов во всех царствах живого дало право современным эволюционистам говорить о происхождении этих блоков от общего предка [8]. Правда, сегодня считают, что они появились в результате дубликации первоначального гена и последующей дивергенции функций в дублированных блоках, на что указал В.В.Бабков, интерпретируя концепцию Кольцова [9]. Быстрая эволюция на ранней стадии дубликации связана с усложнением регуляторных сетей у дрожжей. Активность разных дублированных генов меняется «мозаично», с различной скоростью. Роль дублированных генов в эволюции исследуется и на белках, когда у них появляются новые функции. При адаптации к лекарствам могут формироваться протеины с новыми функциями, эволюция которых идет путем мутаций, воздействующих на старую функцию. Уже на самой ранней стадии эволюции белок может приобретать новую функцию без потери старых [10].

Помимо гомеозисных мутаций существуют и другие пути неотенических преобразований, когда во взрослом состоянии сохраняются какие-либо ювенильные черты или резко меняются скорости роста у животных и растений. Так, определение времени перехода вегетативного роста в репродуктивный и формирование цветка у арабидопсиса (*Arabidopsis thaliana*) позволило построить модель регуляции и сетей взаимодействующих генов. Обнаружены мутации, прерывающие нормальный ход онтогенеза и приводящие к развитию «плодоносящих» эмбрионов [11, 12]. Хотя

роль эпистатических взаимодействий в эволюции широко дискутируется, биологи получили конкретную модель для изучения молекулярных основ развития и сетей генов [13].

Кольцов же понимал неотению так широко, что практически предсказал все исследовательские пути, которые сейчас реализуются. Его статью проницают вопросы активности генов в онтогенезе и вытекающие отсюда макроэволюционные последствия. Кольцов анализировал пути эволюции групп, когда одни гены активируются, а другие как бы уходят в спячку. Все генетические события тесно увязывались с неотенией: «Резкая неотения — например, созревание половых органов на ранней личиночной стадии, подобной трохофоре аннелид, — ведет за собой сначала сильное упрощение только **фенотипа** (выделение мое. — Я.Г.), в то время как генотип сохраняет всю свою сложность. При этом большие участки хромосом теряют свою активность, так как не имеют возможности проявиться в эмбриональном развитии в силу исчезновения тех стадий, на которых они обычно проявляются» [1. С.485]*. И здесь Кольцов показал пути перехода от регрессивной эволюции к прогрессивной. Неотения играла огромную роль в эволюции насекомых, уводя в «спячку» многие гены. Но уже в существующей неотенической форме в «спящих» генах возможна мутация, которая разбудит мутационный процесс, и группа сможет проявить «расцвет» прогрессивной эволюции. По Кольцову, на таких периодических «вспышках» мутационного процесса развивалась большая группа беспозвоночных и позвоночных животных: «У дрозофилы мы устанавливаем дейст-

* Идею Кольцова о том, что неотения ведет лишь к упрощению фенотипа, но позволяет сохранить богатство генотипа, поддерживал и развивал А.Л.Тахтаджян.

вительно довольно большие участки X-хромосомы и почти целиком всю Y-хромосому именно в таком неактивном состоянии. Может быть, такое состояние хромосомного аппарата следует признать доказательством того, что в развитии насекомых большую роль играли неотения. С другой стороны, запас не проявляющихся в развитии генов, которые могут мутировать в гены, проявляющиеся в развитии уже неотенической формы, влечет за собой **высокую изменчивость** (выделение мое. — Я.Г.) последней и позволяет ей иногда обнаружить в дальнейшем пышный расцвет прогрессивной эволюции. Мы наблюдаем такой расцвет у полипов, коловраток и, вероятно, у первичных костистых рыб, птиц и млекопитающих» [1. С.485, 486]. В период становления млекопитающих, действительно, в результате вспышки мутационного процесса сформировались большие классы псевдогенов, для некоторых уже обнаружены регуляторные функции [14].

На всех крупных группах животных Кольцов продемонстрировал широкое распространение прогрессивных и регрессивных явлений, а также тонкие переходы между ними: «Огромное значение регрессивных процессов в эволюции животного царства не должно удивлять нас, так как это явление вытекает из применения второго закона термодинамики, т.е. общей направленности исторического развития к переходу из сложного в простое» [1. С.497]. Но кольцовскую концепцию нельзя назвать регрессивной. Он вообще отрицал предопределенность эволюции: «Нет никаких теоретических препятствий к признанию того, что на любой стадии регресса эволюционный процесс может переменить свое направление и стать снова прогрессивным, но уже не по прежнему руслу, а по более или менее измененному. Ведь вероятность точного повторения прежнего пути в об-

ратном порядке ничтожно мала вследствие огромного числа возможных комбинаций. Однако современная генетика вопреки закону Долло не исключает возможности, что некоторые органы, исчезнувшие в результате неотении, снова восстановятся в дальнейшем эволюционном процессе, так как задатки их сохраняются еще долгое время в генотипе в форме не проявляющихся вследствие торможения генов» [1. С.497].

Рассматривая трудноинтерпретируемые явления эволюционного застоя и «живых ископаемых», Кольцов, вероятно, впервые использовал генетический критерий прогрессивной эволюции: формирование устойчивых генотипов с широкой фенотипической лабильностью. Эта тенденция прослеживается и в эволюции неживой природы, так как там, как правило, неопределенно долго сохраняются лишь устойчивые соединения. Но проблема формирования стойкого генотипа остается открытой, поскольку есть и стойкие, и легко мутирующие гены. Кольцов полагал, что лучше всего этот вопрос можно изучить на «живых ископаемых» и человеке. Теперь хорошо известно, что гены, кодирующие белки, и морфогены, действительно, высококонсервативны, и, как правило, это связано с летальностью их мутаций. Следы мутирования таких структурных и регуляторных генов просто не остаются в эволюционной истории.

При изучении макроэволюции Кольцов отдельно выделяет взаимодействие экологии и палеонтологии, которое особенно хорошо прослеживается на примере рептилий и млекопитающих. Для этих групп характерна острая конкуренция между травоядными и хищниками. Травоядные наряду с увеличением размеров приобретали специальные орудия защиты, быстроту бега и стадные инстинкты. Хищники в ответ развивали силу и ловкость движения, могучие зубы и вооруженные лапы. Каков

же предел такой прогрессивной эволюции? По Кольцову, его следует искать в пределах специализаций, понизивших эволюционную пластичность. Но экологический подход к эволюции и здесь позволил Кольцову продемонстрировать, что вымирание специализированной линии или группы животных всегда связано с преобразованиями сообществ растений, животных и бактерий: «Травоядные гиганты вымирали, унося с собой всю богатую флору и фауну паразитов и нахлебников, которые строго на них специализировались, пройдя также прогрессивную эволюцию» [1. С.498]. Линия рассуждений, совмещающая экологический и палеонтологический подходы, часто присутствует в работе Кольцова при рассмотрении макроэволюции, и в этом смысле можно сказать, что он стоял у истоков современной палеоэкологии.

Проблема прогрессивной эволюции включает и эволюционное становление человека, и эта тенденция существует и по сей день. Труд Кольцова лишен малейшего антропоцентризма. Уже предки млекопитающих, скорее всего, были неотениками, так как уступали в размерах огромным рептилиям. Геном предков млекопитающих был перегружен неактивными генами и в то же время обладал высокой мутабельностью и нестабильностью. Человек никак не может избавиться от пристрастного познания своей истории. Единственный признак, дающий право человеку возвеличивать себя, — непомерно большой мозг, способствовавший образованию бесконечно большого числа условных рефлексов. Но это повело к резкому упрощению огромного мира безусловных рефлексов и инстинктов: «Все-таки человек — большоголовый урод, лишенный шерсти, с очень посредственными органами чувств, не могущий использовать передних конечностей при передвижении и потому передвигающийся от-

носительно медленно, лишенный когтей для обороны, со слабыми зубами и без хвоста» [1. С.496].

Кольцов специально остановился на эволюции человека в аспекте неотении: «Со сравнительно-анатомической точки зрения человека приходится сравнивать с детенышами человекообразных обезьян. Как и в других случаях, неотения повлекла за собой упрощение (по крайней мере частичное) генотипа и вместе с тем перевела в запас большое количество инактивированных генотипов, обеспечивающих высокую мутабельность человеческого типа» [1. С.497]. У Кольцова нет точной характеристики эволюции человека с позиции прогресса или регресса, но из его исследования вытекает, что человек далек от прогресса, характерного для биологического мира. Кольцов не анализировал геологическую роль *Homo sapiens*, но сейчас уже очевидно, что его появление поставило под угрозу само существование биосферы. Кольцов полагал, что возвеличивание человека антропологами, эволюционистами и обществоведами — это не результат научных исследований, а скорее наследство, полученное наукой от Библии. Он призывает вернуться к мыслям Дарвина, что изучать человека нужно теми же доступными научными методами, что и животных. Такой «приземленный» анализ имеет под собой веские основания. Человечество совершенно не дает себе отчет в том, что оно стоит на краю пропасти. Своей бурной деятельностью и без контроля за рождаемостью оно четко проложило себе путь к вымиранию [15] или к уничтожению биосферы. Вместо ожидаемой ноосферы человечество создает самую настоящую какосферу [16].

О таком будущем человечества вполне определенно высказался еще Ж.Б.Ламарк в начале XIX в.: «Человек, ослепленный эгоизмом, становится недостаточно предусмотрительным да-

же в том, что касается его собственных интересов: вследствие своей склонности извлекать наслаждение из всего, что находится в его распоряжении, одним словом, вследствие своего беззаботного отношения к будущему и равнодушия к себе подобным он сам как бы способствует уничтожению средств к самосохранению и тем самым — истреблению своего вида. Ради минутной прихоти он уничтожает полезные растения, защищающие почву, что влечет за собой ее бесплодие и высыхание источников, вытесняет обитавших вблизи них животных, находивших здесь средства к существованию, так что обширные пространства земли, некогда очень плодородные и густо населенные разного рода живыми существами, превращаются

в обнаженные, бесплодные и необитаемые пустыни. Можно, пожалуй, сказать, что назначение человека как бы заключается в том, чтобы уничтожить свой род, предварительно сделав земной шар непригодным для обитания» [17]. Такие пророческие слова мог высказать лишь тот, кто действительно понимал, что представляет собой биосфера и что ее ожидает в недалеком будущем благодаря появлению всего лишь одного вида, вышедшего за границы нормального экологического контроля и резко нарушившего баланс и экономию природы [18].

Таким образом, Кольцов рассмотрел многие экологические аспекты эволюции от видов, сообществ и до самых общих вопросов биосферы, на которые тогда мало кто обращал внима-

ние. И все это было сделано в период господства веры в неограниченные возможности человека, в том числе и в управлении всеми естественными процессами, протекающими на Земле [19].

Труд Кольцова, основанный на генетике развития и экологии, хорошо дополнял классическую статью С.С.Четверикова 1926 г. по генетике природных популяций и эволюции популяций и видов. Если мысленно объединить статьи классиков отечественной генетики, то макроэволюция во всем разнообразии, от уровня популяций и видов и до высших таксонов, предстает единым процессом, на основе синтеза естественной истории и генетики в двух «ипостасях» — генетики популяций и генетики развития. ■

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Проект 12-06-00119а.

Литература

1. Кольцов Н.К. Проблема прогрессивной эволюции // Биол. журн. 1933. Т.2. Вып.4—5. С.475—500.
2. Ford E., Huxley J. Mendelian genes and rates of development in *Gammarus chevreuxi* // Brit. Journ. Exp. Biol. 1927. V.5. P.112—134
3. Гайсинович А.Е. Зарождение и развитие генетики. М., 1988. С.337.
4. Голубовский М.Д., Галл Я. М.Р.Гольдшмидт и Дж.Хаксли: творческие параллели // Журн. общ. биол. 2003. Т.64. №6. С.510—518.
5. Астауров Б.Л. К итогам моей научной деятельности в области генетики // Историко-биологические исследования. 1978. Вып.6. С.116—160.
6. Инге-Вечтомов С.Г., Бочков Н.П. Выдающийся генетик и гражданин. К 100-летию со дня рождения Б.Л.Астаурова // Вестник РАН. 2004. Т.74. №9. С.837—843.
7. Корочкин Л.И. Мудрость и такт // Природа. 2004. №10. С.76—79.
8. Niklas K. The evolutionary biology of plants. Chicago, 1997.
9. Бабков В.В. Московская школа эволюционной генетики. М., 1985.
10. Aharomi A., Gaidukov L., Khersonsky O. et al. The «evolability» of promiscuous protein functions // Nature (genetics). 2005. V.37. №1. P.73—76.
11. Yang G., Chen J., Sung Z. Genetic regulation of shoot development in *Arabidopsis*: role of the EMF genes // Develop. Biol. 1995. V.169. P.421—435.
12. Haughn G., Schultz E., Martinetz-Zapater R. The regulation of flowering in *Arabidopsis*: meristems, morphogenesis, mutants // Can. Journ. Bot. 1995. V.73. P.959—981.
13. Caicedo A., Stinchcombe J., Olsen K. et al. Epistatic interection between *Arabidopsis* FRI and FLC flowering time genes generates a latitudinal cline in life history trait // PNAS (USA). 2004. V.101. №44. P.15670—15675.
14. Lee J. Complicity of gene and pseudogene // Nature. 2003. V.423. P.175—177.
15. Моррис Д. Голая обезьяна. Человек с точки зрения зоолога. СПб., 2001.
16. Заварзин Г.А. Антипод ноосферы // Вестник РАН. 2003. Т.73. №7. С.627—637.
17. Ламарк Ж.Б. Аналитическая система положительных знаний человека, полученных прямо или косвенно из наблюдений (1820) // Избранные произведения (1955—1959): В 2 т. М., 1959. Т.2. С.347—572.
18. Серавин Л.Н. Похвальное слово Жану Батисту Ламарку // Вестник СПб ун-та. 1994. Сер.3. Вып.4. С.3—17.
19. May R. Unanswered questions in ecology // Philos. Trans. Royal Soc. Biol. Sci. 1999. V.354. №90. P.1951—1959.

Становление генетики человека

М.Д.Голубовский

Утверждение в начале XX в. менделевских принципов открывало реальную возможность осознанно изменять генофонд человечества и способствовать его улучшению [1, 2]. Эта заманчивая идея, которой Ф.Гальтон в 1883 г. дал название «евгеника», увлекла многих биологов и вызвала к жизни новое движение. Как отмечает известный историк биологии и генетики В.В.Бабков, о евгенике, или евгенизме (по терминологии французского культуролога П.Тюйе), следует говорить не как о науке, а как о биосоциальном движении, определенной программе исследований [3]. Сходным образом дарвинизм — это система эволюционных взглядов Ч.Дарвина, а не синоним теории эволюции. Евгенизм, по вдохновенным словам Кольцова, может быть новой религией: «Культурное человечество всегда жило религией — идеалом, может быть, далеким, неясным, и сообразно с этим идеалом строило свою жизнь, решало вопросы о добре и зле. Идеалом античных греков были красота во всех ее формах, счастье и полнота личной жизни здесь на Земле. Идеалом сурового Рима были процветание и мощь государства, и эту национальную религию Рим передал многим современным нациям. Мы недавно видели, как люди, охваченные этой религией, шли на смерть. Христианство поставило своим идеалом личное усо-



Михаил Давидович Голубовский, доктор биологических наук, профессор Университета Беркли (Калифорния, США). Занимается проблемами общей генетики и генетики человека, теорией эволюции и историей биологии. Автор монографии «Век генетики: эволюция идей и понятий» (СПб., 2000).

вершенствование, обещая награды в туманной будущей жизни. Мусульманин распространял Коран с мечом в руках и также твердо уверен в награде, которая ждет его в раю Магомета. Идеалы социализма тесно связаны с нашей земной жизнью: мечта об устройстве совершенного порядка в отношениях между людьми есть такая же религиозная идея, из-за которой люди идут на смерть. Евгеника поставила себе высокий идеал, который также достоин того, чтобы дать смысл жизни и подвигнуть человека на жертвы и самоограничения: создать путем сознательной работы многих поколений высший тип человека, могучего творца природы и творца жизни. <...> Евгеника — религия будущего, и она ждет своих пророков»*.

В 1920 г. Кольцов организует в своем институте евгенический отдел, руководит которым выдающийся антрополог В.В.Бунак, заведующий кафедрой антропологии Московского университета. Тогда же при институте создается и Русское евгеническое общество, его печатным органом становится «Русский евгенический журнал» (1920—1929). Тематика статей в нем показывает, насколько широко понималась Кольцовым программа евгеники: это составление генеалогий; изучение наследования самых разных признаков и свойств человека, включая особенности психики; исследования близнецов; геногеография и этническая генетика; социальная гигиена; демография и аспекты репродукции, а также проблемы эволюции человека [1, 2].

Уверен, что абсолютное большинство читателей до выхода книги Бабкова [1] не имели представления о разнообразии организаций и обществ по изучению генетики человека, созданных по ини-

циативе Кольцова, например, о такой этногенетической институции с непривычным для нынешнего слуха названием, как «Общество по изучению расовой патологии и географическому распространению болезней» (ныне это называется геногеографией и этногенетикой). Среди учредителей этого общества, организованного Кольцовым в 1928 г., были именитые профессора медицины и биологии: А.И.Абрикосов, М.И.Авербах, В.В.Бунак, С.Н.Давиденков, А.В.Мальков, Д.Д.Плетнев, Н.А.Семашко, Г.И.Россолимо и С.С.Четвериков. Первый из них, крупнейший патологоанатом страны, более 30 лет руководил кафедрой патологической анатомии МГУ. В рамках комплексной экспедиции Кольцова по изучению предрасположенности к эндемическому зубу в Узбекистане Абрикосов проводил патологоанатомические обследования страдающих от этого заболевания лиц. Любопытна и другая организация в области этногенетики, работавшая при Русском евгеническом обществе, — Комиссия по изучению биологии и патологии евреев, издавшая четыре сборника работ в области генетики человека, связанные с идеями Кольцова и его школы эволюционной генетики [1].

Судьба евгенической программы

В 1922 г. в Институт экспериментальной биологии приехал Герман Мёллер, американский генетик, соавтор хромосомной теории наследственности и будущий лауреат Нобелевской премии (1946) за открытие искусственного мутагенеза. Мёллер первым среди западных ученых прорывает блокаду советской России, знакомится с Кольцовым и его сотрудниками, привозит линии дрозофил, обучает работе с ними. Этот приезд запомнился Н.В.Тимофееву-Ресовскому: «А в 22-м году летом произошло следующее. Впервые крупный иностранный ученый, знаменитый уже тогда генетик Герман Мёллер прилетел из Америки. <...> И привез культуры дрозофилы и сделал нам несколько докладов. <...> Мёллер действительно очень талантливый и очень интересный человек. Мы с ним потом стали большими друзьями. <...> Так что в 22-м году произошла очень существенная вещь: мы вступили в личный контакт с самой тогда передовой генетикой, с моргановской группой непосредственно через Мёллера»*.

Мёллер был заморожен евгеникой и возможностью сознательного улучшения генофонда человечества в условиях справедливого социализма, каким ему и представлялось общество в СССР. И в 1933 г. он принимает приглашение Н.И.Вавилова возглавить лабораторию проблем гена в его институте. Несомненно, приверженность Мёллера



Г. Мёллер и Н.В.Тимофеев-Ресовский в Берлине.

к идеям социализма и атеизма помогли Вавилу получить разрешение верхов партии на приезд американского генетика в СССР. Через полгода Мёллера избрали иностранным членом АН СССР.

Четыре года (1933—1937), проведенные им в СССР, оставили яркий след в истории российской генетики. В 1934 г. институт генетики переехал из Ленинграда в Москву, в котором Мёллер продолжал руководить лабораторией. Среди его соратников, последователей и учеников оказались такие крупные генетики, как А.А.Прокофьева-Бельговская, С.М.Гершензон, И.А.Рапопорт, Р.Л.Берг. Мёллер активно включился в жизнь генетического сообщества СССР, участвовал во всех дискуссиях, но особенно его привлекала возможность начать воплощение своей грезы о «социалистической евгенике».

Общие взгляды Кольцова и Мёллера на евгенику оказались очень близки — это прежде всего всестороннее изучение общей теории наследственности, генетики человека и медицинской генетики. Поначалу социальный климат благоприятствовал таким работам. Однако вскоре ситуация стала меняться. Видимо, первым почувствовал это Ю.А.Филиппенко, организатор первой в стране кафедры генетики в Ленинграде. Уже в 1926 г. он трансформировал начатое им в 1922 г. издание выпусков «Известия Бюро по евгенике» в «Известия по генетике и евгенике». Четвертый номер открывался его статьей об изменчивости количественных признаков у мягких пшениц, и все остальные статьи касались частной генетики разных объектов [1].

* История Тимофеева-Ресовского, рассказанная им самим. От Скамбра до Дроздоора // Человек. 1991. №5. С.152,153.

Относительно благоприятный для развития естественных наук период 1920-х годов оборвался в 1929 г., с началом коллективизации и уничтожения экономически независимого от государства крестьянства. Наступило время Великого перелома, идеолого-административное и репрессивное наступление на остатки свободы для научной и технической интеллигенции: инсценировка Шахтинского дела, процесс Промпартии, дело Академии наук (за противостояние навязанному выбору членов академии по спущенному партией списку), закрытие множества научно-культурных обществ, поиск «вредительства» во всех сферах жизни и воцарение атмосферы страха.

Атакам подверглись и сам Кольцов, и его институт. В начале 1920-х годов по вздорному обвинению, без суда и следствия, арестовали и выслали С.С.Четверикова, его прекрасный генетический отдел в составе кольцовского института перестал существовать. В январе 1930 г. Семашко, давнего покровителя Кольцова, сняли с поста наркома здравоохранения. Под угрозой оказался весь институт. Кольцов останавливает деятельность Русского евгенического общества и Общества расовой патологии, прекращает издание «Русского евгенического журнала». На состоявшемся в 1929 г. I Всесоюзном съезде генетиков и селекционеров не было ни секции по генетике человека, ни докладов на эту тему. Единственным (но важным!) косвенным исключением было сообщение врача-гинеколога Антонины Шороховой. Она рассказала о результатах операций по искусственному оплодотворению для преодоления бесплодия и как воплощение социального права женщины «на нежелание сходить с мужчиной» и «право иметь ребенка неполовым путем». На эти работы как на пример практического использования искусственного оплодотворения в аспекте евгеники сослался потом Мёллер в своем известном теперь письме к Сталину в 1935 г. [1].

Первая атака на кольцовский институт на время приостановилась благодаря счастливой случайности — приезду Максима Горького в Советский Союз весной 1932 г. Сталин тогда был очень заинтересован вернуть писателя в СССР. В 1928 г. он организовал помпезную поездку по стране, где Горькому демонстрировали достижения СССР. Его впечатления нашли отражение в книге «По Советскому Союзу». Горький, будучи увлечен научно-техническим прогрессом и уповая, как многие в то время, на науку как на главный источник преодоления всех социальных бед, лелеял мечту о создании ассоциации биологических и медицинских наук для всестороннего изучения человека в обществе «научного социализма». Получив заверение Сталина в полной поддержке, Горький берется за воплощение своей грезы: ведет переговоры с И.П.Павловым, известными биологами и медиками, пропагандирует свою идею в лекциях. 7 октября 1932 г. у Горького, в переданном ему роскош-



Юрий Александрович Филиппенко (1882—1930).

ном особняке в центре Москвы, по инициативе Сталина было созвано научное совещание, в котором приняли участие сам «вождь народов» и его ближайшие помощники Молотов и Ворошилов. Здравую идею Горького поддержали, и вскоре вышло постановление Совнаркома о создании Всесоюзного института экспериментальной медицины* (ВИЭМ) в Ленинграде в целях «всестороннего изучения организма человека на основе современной теории и практики медицинских наук и для изучения новых методов исследования, лечения и профилактики на основе новейших достижений в области биологии, физики и химии». Для реализации этой идеи был создан Комитет содействия, куда кроме видных биологов и медиков, вошли сам Горький, ряд членов правительства, среди которых был даже нарком внутренних дел Ягода.

Кольцов воспользовался этой неожиданной возможностью и передал прямо через Горького письмо Сталину с просьбой о прекращении гонений на Институт экспериментальной биологии. Передышку дали на четыре года, до смерти Горького в июне 1936 г. Но слово «евгеника» с 1930-х годов исчезает из научных статей и лекций Кольцова, используются термины «генетика человека», «антропогенетика» или «медицинская генетика». Закрыв в своем институте евгенический отдел, всех его сотрудников Кольцов перевел в Медико-биологический институт (затем Медико-генетический, МГИ), который возглавил энергичный, высокообразованный врач-генетик, к тому же член партии С.Г.Левит, в 1931 г. прошедший стажировку в лаборатории Мёллера в Техасском университете. Левит холодно относился к евгеническому движению, надеясь, видимо, что ниша меди-

* С 1890 г. в Петербурге существовал Императорский институт экспериментальной медицины (ИИЭМ), который в 1932 г. был реорганизован в Государственный (ГИЭМ) и в 1934 г. переведен в Москву, а в 1944 г. упразднен. В Ленинграде остался филиал ГИЭМ, теперь превращенный в Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины. — *Примеч. ред.*

цинской и клинической генетики, без всяких экскурсов в социологию и политику, обеспечит относительно безопасную гавань для работы.

Поначалу как будто так и складывалось. В начале 1930-х годов активность Медико-генетического института поистине вулканическая. Об этом говорит проведенное в 1934 г. совещание по медицинской генетике, где в числе основных докладчиков — Мёллер, Кольцов, Давиденков. Поражают диапазон и содержание выпущенных в короткое время четырех томов работ сотрудников МГИ.

В Медико-генетическом институте вплоть до 1936 г. проводилось генетическое исследование близнецов. Это было блестящее продолжение работ, начатых Кольцовым в его институте. Под наблюдением в МГИ находились сотни пар близнецов разного возраста, что позволило изучить уровень влияния среды на облик и характер занятий близнецов. На базе института был организован детский сад близнецов, где, в частности, изучали различия в поведении детей и сравнительный эффект методов обучения, применяемых дифференцированно к идентичным парным близнецам. Левит читал в институте содержательный курс генетики для врачей, готовил учебник по медицинской генетике, готовились оригинальные коллективные монографии «Генетика внутренних болезней», «Физиология и патология близнецов». Мёллер называл Левита «сверкающим интеллектом», что в русском языке синонимично понятию «гений» [1]. Увы, ни учебник, ни монографии не успели выйти — разразились массовые репрессии.

С ноября 1936 г. МГИ начинает трясти. Сценарий типичный. Сначала в партийном официозе появляется заказная статья, где выхватывается из контекста и доводится до абсурда какая-либо фраза, либо будущей жертве террора просто приписывается нечто идеологически бредовое. Создается комиссия по проверке работы МГИ. Поразительно, что заключение комиссии, куда входил и С.Н.Давиденков, данное в июне 1937 г., в целом было позитивным: «Институт должен быть сохранен как научно-исследовательский центр по общей и медицинской антропогенетике» [1]. Но это не помогло. Репрессивный курок уже был спущен. 5 июля 1937 г. Левита сняли с поста директора, 17 сентября МГИ закрыли, а в январе 1938 г. Левита арестовали и вскоре расстреляли. Так замечательно стартовавшие под эгидой Кольцова гене-



Соломон Григорьевич Левит, основатель и директор Медико-генетического института.

Фото из фонда
Мемориального музея Н.И.Вавилова

тика человека и медицинская генетика, претерпев поистине бурный и блистательный взлет, перестали существовать в СССР на четверть века. К сожалению, эта область до сих пор так и не возродилась в задуманном Кольцовым объеме.

Евфеника в медицинской генетике

Генетикам нередко приходилось и приходится слышать упреки в генетическом фатализме. На самом деле уже на заре генетики в кольцовой школе были установлены сложные и разветвленные связи между генотипом и фенотипом и их зависимость от условий развития. На этом основании Кольцов ввел в генетику важное понятие «евфеника». В 1928 г. в одноименной статье в «Большой медицинской энциклопедии» он написал: «Евфеника изучает те

способы, при помощи которых мы можем, не изменяя генотипа, получать наиболее ценные для нас фенотипы культурных растений, домашних животных и человека». Кольцов приводит результаты модельных опытов на дрозофиле, когда действие разных мутаций, сильно деформирующих фенотип, можно нормализовать, меняя состав корма или температуру развития. Для человека евфеника играет особую роль. «Воспитание ребенка в плохих условиях и при плохом питании ведет к ослаблению его, быть может, здорового и сильного генотипа, ослабляет его природную способность бороться с инфекциями (туберкулез). Наоборот, воспитание и жизнь в хороших условиях повышают его наследственные силы и сопротивляемость ряду заболеваний. Гигиена, и в особенности социальная гигиена, физкультура, профилактика, охрана материнства и младенчества и вся медицина вообще являются могущественными методами евфеники. Но особенно значительно влияние среды и внешних условий на развитие психических особенностей человека».

Приведу два примера основанной Кольцовым евфеники из современной медицинской генетики. Первый — это терапия наследственного слабоумия, фенилкетонурии (ФКУ), вызываемого в большинстве типичных случаев мутацией фенилаланингидроксилазы. Этот фермент превращает незаменимую аминокислоту фенилаланин (ее новорожденные получают из материнского молока) в тирозин. Когда фермент не работает, накапливаемый в крови избыток побочных производных

фенилаланина приводит к необратимому повреждению мозга, а нехватка тирозина вызывает нарушения других нормальных метаболических путей (рис.1). Но вредную мутацию можно купировать, если с первых недель жизни вместо материнского молока кормить младенца смесями без фенилаланина, но с добавкой тирозина. Дети (гомозиготы по данной мутации) должны до 10–12 лет придерживаться диеты с минимальным содержанием фенилаланина, исключая животные и растительные белки (мясо, рыбу, бобы, молоко, сыр, хлеб, пирожные), тогда они вырастают нормальными людьми. Однако возникает вопрос: может ли будущая мать-гомозигота, у которой проявление ФКУ благополучно купировалось диетой, иметь здорового ребенка? В целом ответ позитивный, если только она всю жизнь до рождения ребенка, особенно в период беременности, строго соблюдает соответствующую диету. В противном случае мозг младенца поражается еще в утробе, причем независимо от генотипа отца (материнская ФКУ).

«Фенилкетонурия — проблема евгеники» — так назвал свою лекцию генетик Л.Пенроуз из Гальтовской лаборатории, долгие годы изучавший эту форму наследственного слабоумия. Разные страны отличаются по частоте встречаемости фенил-

кетонурии: в Европе она в среднем составляет 1:10–17 тыс. новорожденных, в России — 1:8–10 тыс., в Шотландии и Ирландии — 1:4500, а самая высокая она в Турции — 1:2600. Эти популяционные данные очень важны. Гомозиготы несут в своем геноме две рецессивные мутации ФКУ, каждая из которых находилась в гетерозиготе у их родителей. Частоту таких носителей легко вычислить по формуле Харди–Вайнберга. Если в данной популяции (стране) один из 5000 родившихся детей гомозиготен, то частота гетерозигот-носителей мутации составляет примерно 1:35, что довольно много. Но и при встречаемости 1:10 000 частота гетерозигот тоже значительна, около 1:50.

Терапия слабоумия при фенилкетонурии решает три задачи: выявлять гетерозигот-носителей; научиться с самого рождения диагностировать младенцев-гомозигот; разработать спасительную диету, чтобы нейтрализовать вредный эффект мутации с самых первых недель рождения. В начале 1960-х годов врач Р.Гетри из медицинской школы в Университете штата Нью-Йорк в Буффало предложил простой и надежный тест для диагностики гомозигот по ФКУ. Он получил штамм бактерий *Bacillus subtilis*, способный расти только на среде с избытком фенилаланина. В тесте Гетри бумажные кружочки, которые содержат

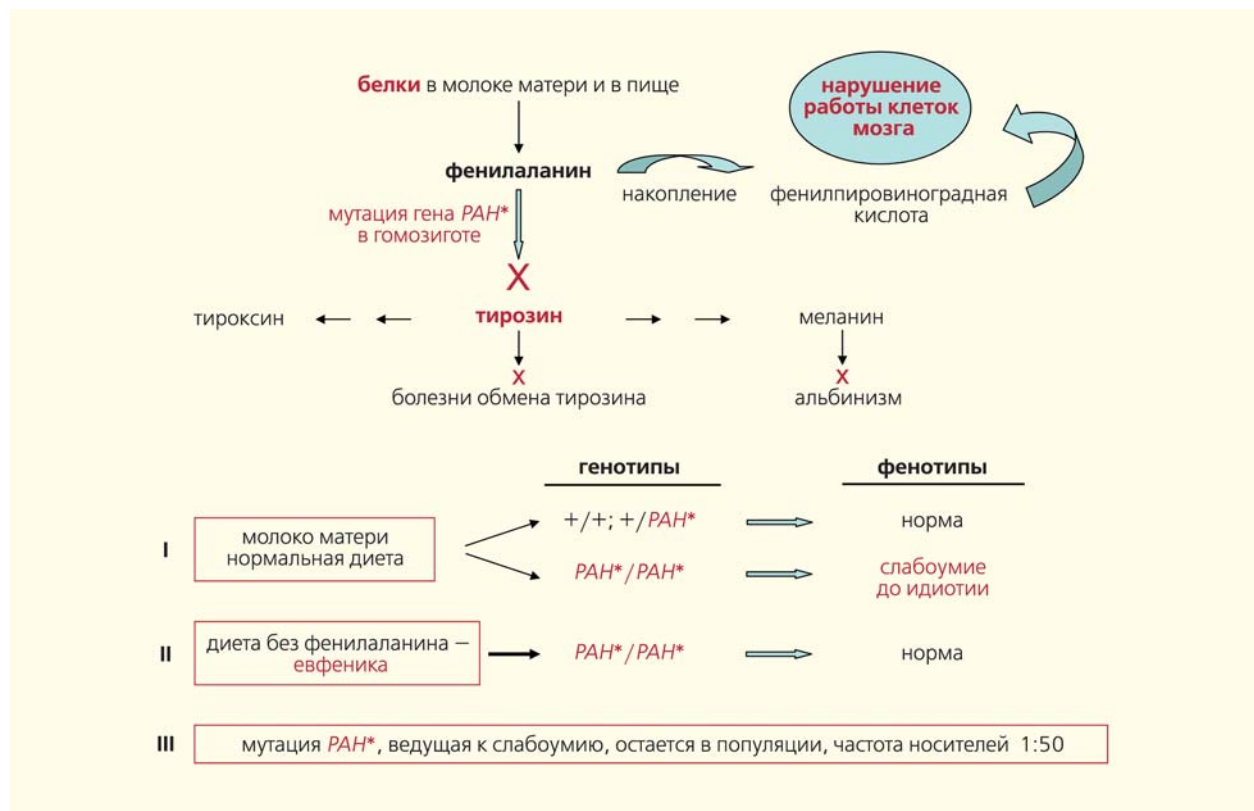


Рис.1. Генетический механизм фенилкетонурии. Мутации в гене фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ) приводят к избытку фенилаланина и его производных у младенцев-гомозигот, что вызывает повреждения мозга, умственную отсталость и нейромышечные аномалии. Таких аномалий развития в ряде случаев можно избежать, модифицируя среду или диету.

капли крови тестируемого, выкладывают на поверхность чашки Петри с индикаторной культурой бактерий. Их рост и указывает на гомозиготность младенца. В России начиная с 1993 г. во всех родильных домах обязателен скрининг новорожденных на повышенное содержание фенилаланина в крови.

Другой пример геновариации, которая приводит к болезни в зависимости от типа питания, — гиполактазия, или непереносимость молочного сахара лактозы. Эта ситуация имеет отношение к взаимодействию генетической конституции и типа питания в культурной эволюции человека и к болезни, от которой страдал Чарльз Дарвин. Переход доисторических племен к оседлости и молочному скотоводству одновременно сопровождался более частой встречаемостью рецессивной мутации, вызывающей у взрослых людей восприимчивость молока и молочных продуктов. Это свойство связано с активностью гена, ответственного за синтез фермента лактазы, который разлагает лактозу на галактозу и глюкозу.

У детенышей всех млекопитающих ген лактазы активен, а после вскармливания его синтез постепенно снижается. У взрослых активность лактазы почти нулевая, и употребление молока вызывает сильное расстройство пищеварения, тошноту и другие болезненные симптомы. В большинстве стран Азии и Африки, где молоко в питании не используют (или потребляют незначительно), лактозная непереносимость составляет 90—100%, а у народов севера Европы она не более 5—10%. Избежать болезненных симптомов можно двумя путями — обзавестись геновариацией, при которой ген лактазы активен не только в младенчестве, но и всю жизнь, или же исключить из рациона свежее молоко и молочные продукты, оставив только кисломолочные, в которых лактозу расщепляют бактерии. Оба пути использовались в культурной эволюции народов [4].

Английские генетики предположили, что Дарвин был гомозиготным носителем мутации непереносимости лактозы [5]. Его сын Фрэнсис Дарвин писал об отце, что 40 лет вся его жизнь была борьбой с болезнью, от которой он страдал почти ежедневно. Обычно через 2—3 ч после еды у Дарвина начинались боли в кишечнике, резкое расстройство пищеварения, тошнота, головные боли. С июля 1849 г. по январь 1855-го Дарвин вел «Дневник здоровья» («Diary of Health»), где отмечены его каждодневные страдания. В то время никто не знал, что непереносимость молока зависит от геновариации, которая в древности была нормой, а ныне в Северной Европе встречается довольно редко. Не знала этого и жена Дарвина Эмма Веджвуд, регулярно подававшая к столу пудинги с кремом из яиц и молока. Эти сведения сохранились в дарвиновском архиве. После такой еды у Дарвина наступал жестокий приступ. Но во время пятилетнего путешествия на «Бигле» у него та-

ких приступов не было, ибо в корабельном питании молоко отсутствовало [5].

Приведенные примеры показывают естественное развитие начатых по инициативе Кольцова исследований взаимодействия генотип—среда, подтверждают его вывод о возможности евфеники (улучшения фенотипа — или нормализации проявления нежелательных мутаций), а также доказывают необходимость изучения геногеографии народов в сочетании с их историей.

Генетика психических особенностей человека и нейрогенетика

В январе 1923 г. на заседании Российского евгенического общества Кольцов представил рассчитанную на перспективу программу генетического анализа психических особенностей человека (через год она вышла в виде отдельной замечательной статьи) [6]. Тогда же Павлов выпустил свою знаменитую книгу «Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности». Великий физиолог старался избегать всех психологических терминов, полагая, что психические процессы субъективны и зависят от физиологии головного мозга. В его лаборатории запрещалось употреблять психологические термины: «психология», «мысль», «память», «желание», «эмоция». Это, конечно, прекрасный педагогический прием, но, как мягко возражал Кольцов, «то, что допустимо в лаборатории во время работы, конечно, не может быть проведено в жизнь вообще». Концептуальный и исследовательский подход Кольцова иной: «Мне кажется совершенно не установленным, чтобы те процессы, которые мы с субъективной точки зрения называем психическими явлениями, протекали исключительно в нервной системе». Биологическая психология имеет дело с разными типами регуляторов поведения, у человека и высших животных это в основном нервная система и связанная с ней, но относительно независимая — гормональная. Эволюционно она более древняя, ибо действует и у низших животных, не имеющих еще нервной системы.

Кольцов выделяет три сферы психических процессов: познавательные (разум), эмоциональные (аффекты) и волевые (влечения). Физиологическая (материальная) основа первых лежит в нервно-психических реакциях и отличается специфичностью и локализованностью, а основу влечений и эмоций составляют нейрогуморальные процессы. Далее Кольцов детально рассматривает, как можно изучать врожденную изменчивость и наследование индивидуальных признаков в каждой из этих сфер психики. Знакомство с современными учебниками психологии поражает, насколько актуальна обоснованная более 90 лет назад программа Кольцова. Биолог-эволюционист А.А.Любищев, критически разбирая в 1969 г.

социологические и евгенические взгляды математика и эволюциониста Р.Фишера, приходит к убеждению, что для прогресса человечества необходимо развивать пограничные области знаний — политическую биологию или биологическую социологию [7].

В этом смысле у Кольцова можно найти много важных открытий и аналогий, которые с неожиданной стороны связывают биологию и социальные отношения в обществе. Так, он рассматривает разнообразие проявлений такого влечения, как воля к власти: «У стадных млекопитающих этот признак проявляется в борьбе за лидерство в группе, роль вожака. В человеческом обществе воля к власти ярко характеризует всех вождей на разных поприщах деятельности. У людей с ограниченными способностями она проявляется в мелком тщеславии, у сильных людей, организаторов, является необходимым условием их организаторской деятельности. В сочетании с влечением к творчеству воля к власти является самым могущественным двигателем культуры. <...> Каждый выдающийся ученый должен обладать влечением к власти, которая выражается в пропаганде своего учения. Работы ученого без этого влечения остаются незамеченными, и труды его пропадают даром. <...> Генетическое изучение влечения к власти у ученых не менее существенно, чем у политиков, полководцев, деспотов. В сильнейшей степени обладают влечением к власти фанатики определенного учения, стремящиеся покорить ему весь мир, пророки, основатели религий, самозванцы: отсюда постепенный подход к чудакам и параноикам, одержимым манией величия» [6].

Кольцов предложил использовать генеалогический метод для обнаружения разных способов социального влечения к власти. В частности, он замечает, что Ломоносову помимо выдающихся способностей помогло выдвинуться и известное честолюбие. Вероятно, оно в виде предрасположенности унаследовалось от его отца, который в своем селе был первым церковным старостой, ходяком по мирским делам.

Степень влечения к власти может определять выбор человеком определенной социальной ниши, вплоть до выбора конкретного мировоззрения и поведения. Кольцов приводит пример: «В русской коммунистической прессе в дни юбилея партии высказывалось меткое определение: в истории развития правящей партии разница между большевиками и меньшевиками сказывалась не столько в теоретических разногласиях, сколько в темпераменте лиц, распределившихся по общим фракциям» [6]. Очень важно понимать, что влечение к власти — черта характера, зависящая от генотипа, и она, необходимая для организации социума, нередко идет во вред обществу, если не будут соблюдаться определенные узаконенные правила «техники безопасности» в обращении с властью

имущими. В «Молитве» Булата Окуджавы есть красивая строчка: «Дай рвущемуся к власти навластвовать всласть». Но общество не может позволить своему члену бесконтрольно проявлять врожденное влечение «навластвовать всласть». Это всегда оборачивается большими бедами.

Кольцов об изучении пола

Генетика пола — одна из самых сложных областей в генетике человека. Очевидно, что результаты генетико-психологических исследований в этой области непосредственно затрагивают многие общественные и социальные отношения. Известна поэтическая строка Шиллера: «Любовь и голод правят миром». Даже такой социальный институт, как Олимпийские игры с естественным разделением на мужские и женские виды спорта, вдруг столкнулся с необходимостью решить, кого из атлетов относить к мужскому, а кого к женскому полу. В соответствии с работами по генетике пола Олимпийский комитет несколько раз менял свои принципы такого разделения. Конечно, инициаторы Олимпийских игр, древние греки, и представить себе не могли такого. Ставки в нынешнем спорте, особенно для олимпийского чемпиона, столь велики, что поневоле спорт оказался вовлечен в генетику пола.

У человека пара половых хромосом X и Y непосредственно определяет детерминацию пола в момент оплодотворения (XX — женский, XY — мужской). В Y-хромосоме находится ген-регулятор пола *Sry* (Sex-determining region in Y-chromosome), который направляет развитие в мужскую сторону. При активности гена синтезируются мужские половые гормоны, что приводит к мужскому фенотипу на уровне гонад и вторично-половым признакам. Регуляция пола начинается уже у эмбрионов и вызывает последующие морфофункциональные различия между двумя полами. Таковы два основных цитогенетических принципа определения пола. Анализ поведения хромосом у человека стал возможен лишь в конце 1950-х годов, а ключевой ген-регулятор *Sry* идентифицировали на молекулярном уровне только в начале 1990-х. Хотя андрогенные гормоны, регулирующие пол, открыли в середине 1930-х годов, многие генетико-молекулярные аспекты детерминации и дифференциации пола остаются неясными.

Мутации, приводящие к сдвигу половых характеристик, проявляются на четырех уровнях: хромосомном, гонадном, фенотипическом (вторичные половые признаки) и половом поведении, которое зависит от гормонального диалога гонады — мозг (рис.2) Если представить, что на каждом из них происходит выбор, в какую из двух сторон (мужскую или женскую) развиваться, то теоретически возможны 16 (2⁴) аномальных вариантов полового развития! Они связаны с гер-

мафродитизмом, несовпадением фенотипических или вторичных половых признаков с половым поведением, с разными вариантами интерсексуальности.

Когда Кольцов писал свою статью [6], ничего не было известно ни о половых хромосомах человека, ни о ключевых генах, определяющих онтогенетическую детерминацию и дифференциацию пола. Однако уже тогда он пророчески оценил общебиологическое значение открытия зоологом-эволюционистом и генетиком Р.Гольдшмидтом феномена интерсексуальности у бабочек [8]. Интерсексы появлялись как нарушения онтогенеза в потомстве скрещиваний между отдаленными расами бабочек. «Не наблюдается ли чего-либо подобного в человеческом роде? — вопрошал Кольцов. — По-видимому, интерсексуальные влечения довольно широко распространены среди восточного мусульманского населения, где при многоженстве в богатых классах особенно часты межрасовые браки. И в этом отношении собрание подобных сведений может быть только анонимным, но сообщение подобных сведений было бы весьма желательным» [6].

Интересны соображения Кольцова о врожденной изменчивости и варьировании силы полового влечения. Если бы его открытому проявлению не мешали социальные условия, замечает Кольцов, то и среди наших современников можно было без труда найти людей типа Казановы. С другой стороны, значительно количество замужних и рожающих женщин, не испытывавших полового влечения в течение всей жизни. Такое разнообразие полового поведения могло бы стать предметом научного изучения, предполагал Кольцов. Начать можно с генеалогического анкетного анализа: «Было бы очень интересно, если бы интеллигентные женщины, умеющие оценить научное значение этой проблемы, по собственной инициативе попытались бы собрать сведения о половой страстности или, наоборот, холодности своих матерей и замужних сестер, охарактеризовав половой темперамент сестер-девушек их влюбчивостью и присоединив сюда бытовую характеристику своего отца и братьев» [6]. Это заманчивое предложение осталось, однако, научной грезой.

Кольцов предполагал, что проследить связь между половым влечением и особенностями тем-

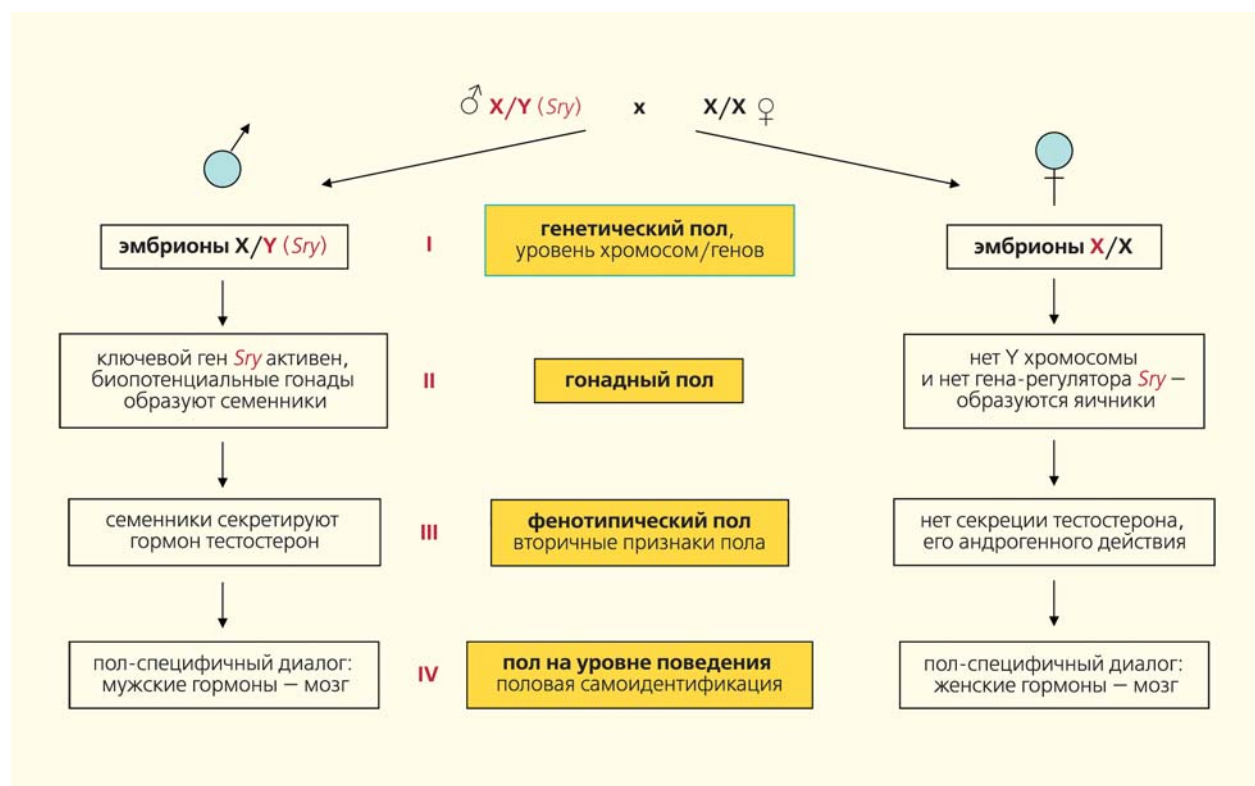


Рис.2. Молекулярно-генетические уровни половой дифференциации у человека. Y-хромосома несет ген-регулятор пола Sry, направляющий развитие в мужскую сторону, а также гены, контролирующие сперматогенез. При мутациях гена Sry фенотип особей генотипа XY становится женским. Если этот ген перемещается в одну из аутосом, фенотип особей XX сдвигается в мужскую сторону. На втором уровне половой дифференцировки наиболее часто встречаются мутации сложно устроенного гена, кодирующего рецептор мужского полового гормона. В этом случае у потенциально мужских особей генотипа XY наблюдается синдром тестикулярной феминизации: XY-индивиды имеют женский фенотип, но со смешанными или мужскими гонадами и потому стерильны.

перамента поможет изучение конституции скопцов, или кастратов, прооперированных в самом раннем возрасте (до возникновения полового влечения). Волею судеб один подобный эксперимент, связанный с проблемой пола у человека, был проведен в 1960—1980-х годах. С одной стороны, речь идет о семейной трагедии, с другой — о научно-этической драме взлета и падения американского сексолога и психолога Дж.Мани. Он известен тем, что по его предложению в научную литературу по биологии и социологии пола вошли термины «гендер» и «гендерная роль» для обозначения мужской или женской самоидентификации личности и ее поведения в социуме (см. рис.2, уровень IV). Мани руководил клиникой по изменению пола в Университете Джонса Гопкинса (Балтимор). Согласно взглядам Мани, половые различия полностью зависят от условий развития и воспитания человека, и потому переопределить пол можно путем хирургического и гормонального воздействия. Действительно, такое возможно, если в результате мутационных сбоев в системе детерминации и дифференциации пола возникает интерсексуальность или гермафродитизм. Однако Мани ошибочно полагал, что специалист-сексолог может изменить пол в ту или другую сторону, даже когда нет генетических отклонений, и потому не устоял перед искушением подтвердить уникальным экспериментом свою позицию.

У канадской молодой пары Реймер из Виннипега в 1966 г. родилась пара идентичных близнецов-мальчиков, названных Брайеном и Брюсом. В восьмимесячном возрасте у близнецов случилось нередкое для мальчиков воспаление крайней плоти, вызывающее трудности мочеиспускания. Эту болезнь в Канаде и США тогда лечили обрезанием. Осложнение произошло в канун праздников. В больнице, куда мать привезла малышей, дежурил неопытный врач, и в итоге Брюс остался без пениса. Мать отменила операцию второму малышу (у него болезнь скоро прошла).

Однако родители опасались за судьбу Брюса и, узнав об успешных опытах Мани по переопределению пола, обратились к нему в Балтимор за помощью. Доктор убедил канадскую пару, что если они согласятся на хирургическую операцию и гормональное воздействие и будут воспитывать Брюса как девочку, то их сын вырастит девочкой. Малышу удалили семенники, сформировали зачаточную вагину и регулярно вводили гормоны. К пяти годам казалось, что феминизация Брюса (его назвали Брендой) проходит успешно. Вскоре Мани включил в свои статьи анонимное фото пары идентичных близнецов, исходно мальчиков, одного из которых он «переопределил» в девочку, как решающее доказательство своей концепции.

Однако Мани скрыл, что Брюс со школьного возраста отчаянно сопротивлялся насильствен-

ной феминизации, его неудержимо влекли игрушки мальчиков и их общество. В 13 лет, в очередной визит к Мани, он сказал, что покончит с собой, если его еще раз поведут к этому врачу. В 1980 г. родители решились сказать ребенку, кем он был от рождения. Брюс претерпел обратные операции (удаление выросших ко времени полового созревания грудей и фаллопластику), получил новое имя Дэвид. Но его жизнь была сломлена, в 2004 г. он покончил собой. Когда эта история получила огласку, клинику Мани закрыли, а его самого отправили на пенсию.

Одним из естественных продолжений работ в этой области можно считать открытие довольно широко распространенного «синдрома Жанны д'Арк», или синдрома нечувствительности к андрогенам. В длинном плече X-хромосомы расположен ген андрогенного рецептора (AR — Androgen Receptor), который кодирует рецептор тестостерона, находящийся на поверхности клеток. Присоединение к нему тестостерона служит сигналом к развитию исходно бисексуальных гонад в мужскую сторону. Если у потенциальных мужчин генотипа XY ген AR поврежден, развитие переключается в женскую сторону (см. рис.3, уровень II). Женщины при полной мутационной нечувствительности к тестостерону фенотипически не отличаются от обычных, однако у них нарушены функции женских гонад, нет менструального цикла (они стерильны), а по поведению, как правило, очень энергичны (рис.3). Предполагают, что к таким женщинам относилась Жанна д'Арк, у которой исторически документирован набор признаков, характерных для нечувствительности к андрогену.

Кольцов и Давиденков

С самого начала евгенического движения Кольцов находился в тесном творческом контакте с выдающимся невропатологом и генетиком С.Н.Давиденковым, который мастерски объединил подход Павлова к объективному анализу психики с закономерностями и понятиями кольцовской феногенетики. Давиденков провел важнейшее разделение между вариациями нормы и патологическими изменениями в силе, подвижности и уравновешенности нервной системы — триаде феноменов высшей нервной деятельности, установленной в павловской школе.

Давиденков и Павлов регулярно встречались на знаменитых павловских средах. Проблема невропатологии и наследования типов нервной деятельности очень интересовала Павлова не только теоретически, но и в прикладном евгеническом аспекте. В 1932 г. он пишет письмо к главе Совнаркома Молотову с просьбой ускорить строительство лабораторного комплекса в Колтушах: «Для этой лаборатории мною предназначена исключительно важная задача: опираясь на мой ме-



Рис.3. Женщины генотипа ХУ с синдромом полной тестикулярной феминизации и мутаций в гене андрогенного рецептора. Мутации наследуются по сцепленному с полом типу: в потомстве женщин-гетерозигот половина сыновей ХУ развивается по женскому типу. Такие женщины обычно имеют гениталии смешанного или мужского типа и бесплодны.

тод исследования высшей нервной деятельности, <...> определить условия для получения, путем соответствующего подбора производителей, совершеннейшей нервной системы (экспериментальная генетика высшей нервной деятельности)». И позже в интервью газете «Известия» (1933) Павлов так объяснял свои цели: «Результаты нашей работы должны будут привести к успеху евгеники — науки о выработке лучшего человеческого типа» [9]. Обратим внимание, что ученый здесь спокойно пользуется термином «евгеника» и обсуждает свою работу в этой области. В те годы этот термин уже стал политической анафемой, и никто, кроме Павлова, не осмелился бы его употреблять в широкой печати в позитивном смысле.

Давиденков обосновал концепцию «парадокса нервно-психической эволюции» в книге, написанной им в период Ленинградской блокады [10]. Ослабление естественного отбора при переходе от биологической к культурной эволюции привело к распространению людей инертных — со слабыми неуравновешенными типами нервной системы. Инертность встречается почти поголовно и проявляется в разных формах: в нерешительности, постоянных сомнениях, в боязни нового, в навязчивых состояниях, особых расстройствах речи и т.д. Предрасположенность к инертности (а не ее конкретная фенотипическая форма!) наследуется по доминантному типу.

Гетерозиготные носители генов, приводящих к патологии психики, отличаются отрицательны-

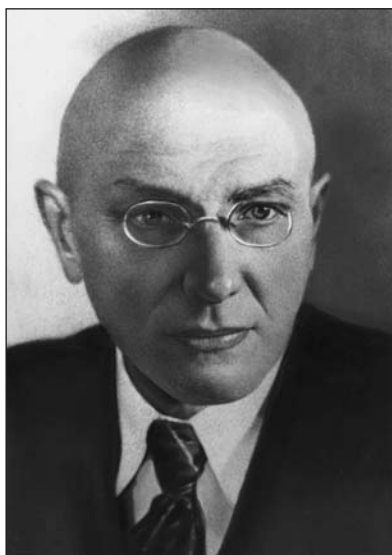
ми эмоциями, направленными на других людей (раздражительностью, склонностью к конфликтам, немотивированной злобностью и т.д.). Для преодоления широко распространенной наследственной инертности Давиденков предложил программу тренировки подвижности нервной системы, начиная с детского возраста: «Это новая задача, которую эволюционная нейрогенетика ставит перед педагогами. Здесь достижения преемственности должны победить дефекты наследственности». По существу Давиденков высказал кольцовскую идею евфеники, или улучшения, нормализации проявления пораженного мутационной фенотипа.

«Но чтобы это действительно могло иметь место, нужно не закрывать глаза, а открыто оценивать действительное положение вещей». Таков был вывод выдающегося нейрогенетика Давиденкова в 1947 г. Однако его призыв не только не услышали в СССР, но и десятилетия спустя делали все, чтобы генетический подход не проник в господствующую идеологию «социальной сущности» человека.

Тем самым полностью отвергались данные о генетической составляющей в преступном поведении. Когда я в популярной заметке («Радио и телевидение». 1966. №27) кратко обсудил этот аспект, в газете «Известия» (26 января 1967 г.) вышла статья «Биология тут ни при чем» с грозными обвинениями в «перенесении на советскую почву буржуазных биопсихологических теорий причин пре-

ступности». Статью подписали два доктора юридических наук, причем один из них, генерал И.Карпец, возглавлял в то время уголовный розыск страны. Советские юристы так оппонировали моему очевидному замечанию, что в любом обществе будут какие-то общие законы и, стало быть, будут их нарушители: «Это утверждение находится в резком противоречии с одним из коренных положений марксистской социологии и теории государства и права. Как известно, в коммунистическом обществе произойдет процесс отмирания и государства и права, и, следовательно, юридических законов». Такова была позиция власти — «слепые поводыри слепых» не могли не привести страну к краху.

В кратком предисловии к книге Давиденкова Л.А. Орбели назвал ее гордостью отечественной биологии и медицины, что, без всякого преувеличения, совершенно справедливо. Однако после инициированной Сталиным лысенковской вакхании на сессии ВАСХНИЛ в августе 1948 г. книгу Давиденкова подвергли идеологическому поношению и изъяли из библиотек, она стала раритетом. Случившееся принадлежит драматической истории советской биологии. Печально другое. Я убежден, что в большинстве цивилизованных стран такую книгу, гордость науки, непременно



Сергей Николаевич Давиденков (1880—1961). Основатель нейрогенетики в России, сформулировал принцип гетерогенности и доказал неоднородность многих клинических форм нейрозаболеваний.

бы многократно переиздали, а в СССР до 1991 г. и в России до сих пор этого так и не сделано. Почему? Неужели действует пушкинский диагноз: «Мы все ленивы и нелюбопытны»?

Некоторую надежду на терапию этого давнего синдрома представляет труд Бабкова «Заря генетики человека». Замечательны его предыдущие научно-исторические работы: «Московская школа эволюционной генетики» (1985), серия статей о работах и судьбе Кольцова, научно-историческая монография о Тимофееве-Ресовском. В нетривиальном по замыслу и исполнению последнем труде Бабкова собраны основные оригинальные статьи российского егенического движения и работы по медицинской генетике 20—30-х годов. Почти все тексты практически впервые входят в научный обиход. Если некоторые из этих статей хотя бы упоминались ранее в работах по

истории генетики, то другие были напрочь погребены под грудой времени. Увы, Бабков ушел из жизни в расцвете сил и не увидел воплощения своего замысла. Но историки российской генетики благодарны за его большой труд. В настоящее время в США готовится к изданию английский перевод книги «Заря генетики человека», который выполнил зоолог В.Я.Фет (профессор Университета Западной Виргинии).■

Литература

1. Бабков В.В. Заря генетики человека. Русское егеническое движение и начало медицинской генетики. М., 2008.
2. Пчелов Е.В. Родословная гениальности: из истории отечественной науки 1920-х гг. М., 2008.
3. Тьюе П. Соблазн егеники // Генетика и наследственность. М., 1987. С.229—252.
4. Боринская С.А. Генетическое разнообразие народов // Природа. 2004. №10. С.33—38.
5. Campbell A.K., Matthews S.B. Darwin's illness revealed // Postgraduate Med. J. 2005. V.81. P.248—251.
6. Кольцов Н.К. Генетический анализ психических особенностей человека // Русский егенический журнал. 1924. Т.1. Вып.3—4. С.253—307.
7. Любищев А.А. Расцвет и упадок цивилизаций. СПб., 2008.
8. Голубовский М.Д. Рихард Гольдшмидт — генетик и эволюционист XX века // Природа. 2010. №8. С.33—44.
9. Тодес Д. Павлов и большевики // И.П.Павлов. Pro et contra. СПб., 1999. С.686—735.
10. Давиденков С.Н. Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. Л., 1947.

Генеалогия Ч.Дарвина и Ф.Гальтона

Н.К.Кольцов

Речь, произнесенная 17 февраля 1922 г.

в память столетнего юбилея со дня рождения Фрэнсиса Гальтона.

Опубликована в «Русском евгеническом журнале» (1922. Т.1. Вып.1).

Два имени тесно связаны с евгенической идеей, и трудно назвать третье, равного с ними достоинства и равного значения в короткой истории евгеники. Это, во-первых, величайший биолог XIX века Чарльз Дарвин, без которого самая идея облагораживания человеческой расы не могла бы возникнуть; во-вторых, Фрэнсис Гальтон, впервые придавший понятию евгеники определенную форму и по справедливости считающийся отцом нашей молодой науки*. В своих четырех главных книгах: «Наследственный гений», «Английские ученые», «Исследования о способностях человека» и «Природная наследственность»** Ф.Гальтон настойчиво проводит ту мысль, что «тот же самый закон, который управляет наследственностью роста и цвета глаз, в равной степени применим и к артистическим и умственным способностям». И он еще яснее формулирует эту идею, говоря о своих исследованиях по генеалогии у членов Royal Society, приходит к такому выводу: «Результаты моих изысканий доказывают существование в стране незначительного числа более или менее изолированных наследственных центров, вокруг которых концентрируется значительная часть всех наиболее способных элементов нации, которые все более и более рассеиваются по мере удаления этих наследственных центров»***.



Обложка журнала, в котором опубликована статья Н.К.Кольцова о генеалогии Дарвина—Гальтона. Журнал из архива В.В.Сахарова.

Гальтон резко подчеркивает, что главным источником таланта является «nature», т.е. природа, наследственная основа умственных и душевных способностей; противоположное условие — «nurture», т.е. воспитание, является лишь дополнительным фактором.

«В состязании за превосходство между природой и воспитанием первая обнаруживает большую силу. Бесполезно настаивать на том, что ни та, ни другая в одиночку недействительны; наивысшие естественные задатки при недостаточном питании могут погибнуть, но и самая лучшая обстановка не может подавить дурных природных физических свойств, слабого мозга, грубых наклонностей. Различия в воспитании накладывают определенную печать на природные качества солдата, священника или ученого, но одного воспитания недостаточно для того, чтобы переломить более глубокие черты индивидуального характера»****.

В настоящее время эти взгляды пользуются широким распространением и кажутся почти старой, давно установленной истиной. Но не таково было отношение к ним, когда они впервые были высказаны. И Пирсон в виде эпитафии к своей большой монографии о Гальтоне ставит следующие слова Ч.Дарвина: «Я склонен согласиться с мнением Фрэнсиса Гальтона, что воспитание и окружающая обстановка производят лишь слабое влияние на способности человека, большинство которых в действительности являются врожденными».

Приведенная выше мысль Ф.Гальтона, что таланты в каждой стране появляются родственными гнездами, находит эффектное подтверждение в его

* Материалы по биографии Гальтона собраны в книге: K.Pearson. The Life, letters and labours of Francis Galton. V.I. Cambridge, 1914. С 66 таблицами и 5 листами генеалогий.

** Hereditary genius. L., 1869; English men of science. L., 1874; Inquiries into Human Faculty. L., 1883; Natural Inheritance. L., 1889. — Примеч. ред.

*** Nature, 1904, August 11.

**** Hereditary Genius, p.12.

собственной генеалогии. Ф.Гальтон был двоюродным братом Ч.Дарвина, и оба были внуками известного ученого медика и поэта Эразма Дарвина. На обложке «Русского евгенического журнала» изображена эта поучительная генеалогия. Отец Ч.Дарвина Роберт Уоринг Дарвин был сыном Эразма Дарвина от его первого брака с Мэри Говард; мать Фрэнсиса Гальтона была дочерью Елизаветы Кольтер, второй жены Эразма Дарвина. Таким образом, Ч.Дарвин и Ф.Гальтон были кузенами, или — как выражаются более точно англичане — полукузенами.

Семья Эразма Дарвина жила в полном довольстве, не нуждаясь; детям давалось хорошее образование. Возникает вопрос: не этим ли внешним условиям «nurture» и непосредственному влиянию Эразма Дарвина и его традиций надо приписать главную причину того, что два его внука стали великими натуралистами?

Вот что Ф.Гальтон пишет о своей школе: «Литературная пища, которой снабжала меня школа, была для меня совершенно непереварима; это был для меня период застоя, который я долго оплакивал, так как мне жадно хотелось учиться и я мог бы многому научиться, если бы нашелся подходящий руководитель».

Не менее определенно высказывается и Ч.Дарвин: «Школа, как средство воспитания, была для меня просто пустым местом».

Столь же резки и отзывы обоих кузенов об университетском курсе в Кембридже, который им также ничего не дал, кроме товарищей и связей.

Оба внука родились уже после смерти своего знаменитого деда, и потому он и не мог иметь на них непосредственного влияния. Чарльз Дарвин читал «Зономию» деда, и в первый раз, по его собственному свидетельству, книга произвела на него большое впечатление; но когда он «снова прочел ее через 10—15 лет, то был сильно разочарован». Ф.Гальтон свидетельствует, что он никогда не мог прочесть этой книги, так как для него «была невыносима напыщенная и осмеянная поэзия этой книги, а спекулятивный характер ее физиологии отталкивал». Ф.Гальтон пишет далее в письме к де-Кандоллю: «Мой ум томился под бременем старой телеологии, хотя и возмущался против нее, но я не видел выхода, пока меня не освободило появление в свет «Происхождения видов» Дарвина».

В атмосфере этой старой телеологии росли и воспитывались Ч.Дарвин и Ф.Гальтон. И если позднее они ушли от нее и сделались борцами за новое мировоззрение, то семейные традиции и воспитание — «nurture» — были здесь решительно ни при чем.

Признавая слабость влияния на развитие внуков традиций Эразма Дарвина, верный биограф Гальтона Пирсон придает тем большее значение наследственным способностям деда. Анализируя жизнь и труды Эразма Дарвина, Пирсон видит в нем «очень интересный характер, почти гениаль-

ного человека»; он находит в нем «что-то пророческое», признавая, однако, что талант его не мог развиваться во всей полноте, так как он жил в глухой провинции, отрезанный от общения с людьми науки и отдавая все свое время практической медицине: Эразм Дарвин был наиболее популярным медиком в своем округе. Кроме того, Эразм Дарвин обладал недюжинными механическими способностями, изобрел ветренный двигатель для растирания красок; интересовался астрономией, в частности вопросом о кометах; пытался открыть прививку против кори и, кажется, вызвал такую прививкой смерть своей дочери в 1764 г. и тяжелую болезнь сына — Роберта Уоринга. «Сообразно нашим современным взглядам на наследственность, — пишет Пирсон, — мы думаем, что Чарльз Дарвин и Фрэнсис Гальтон почерпали свои способности из того же резервуара, как Эразм Дарвин, но дед был только каналом, по которому текли эти наследственные способности, а не источником их».

Поток высоких наследственных способностей Эразма Дарвина разлился в его потомстве рукавами разной ширины. От первого брака с Мэри Говард у него были четыре сына и дочь, из которых только три сына дожили до зрелого возраста. Старший сын Чарльз Дарвин, тезка своего великого племянника, умер на 20-м году жизни, и лишь после его смерти был выпущен в свет его труд о гное и слизи; но так как эта работа была редактирована его отцом Эразмом Дарвином, то по ней трудно судить о способностях Чарльза. Второй сын д-ра Эразма Дарвина, носивший его имя — Эразм Дарвин-младший, интересовался статистикой, однако трудов не оставил. Третий сын, подобно отцу, известный врач Роберт Уоринг Дарвин, был отцом великого Чарльза. Он не оставил миру продуктов своего личного творчества, но сын высказывает очень высокое мнение о его личных качествах.

От второго брака Э.Дарвина с Елизаветой Кольтер, вдовой Сакверель Поля, родилось семь детей, большинство из которых не проявило индивидуальных творческих способностей и, по-видимому, не дало миру значительного потомства. Из них выделяются двое: Виолетта Дарвин, мать Фрэнсиса Гальтона, и сэр Фрэнсис Сакверель Дарвин, врач, натуралист, археолог, писатель и выдающийся страстный путешественник — несомненная творческая сила первого ранга. Он странствовал по берегам Средиземного моря, был в Африке и Азии, бесстрашно боролся с эпидемией чумы в Смирне, по возвращении на родину превратил свое поместье в зоологический парк, заселенный дикими животными.

Переходя ко второму поколению потомства Эразма Дарвина, мы останавливаемся только на двух ветвях. От брака Роберта Уоринга Дарвина с Сусанной Веджвуд родилось шесть детей — пятый по счету был великий Чарльз; остальные пя-

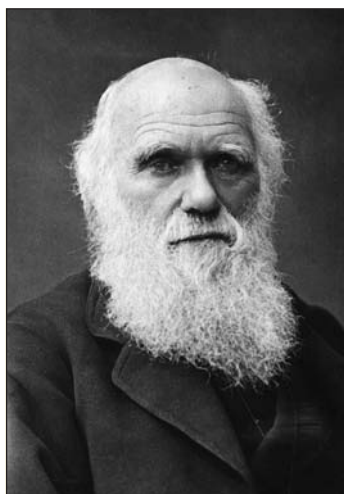


Схема родословной Дарвина—Гальтона

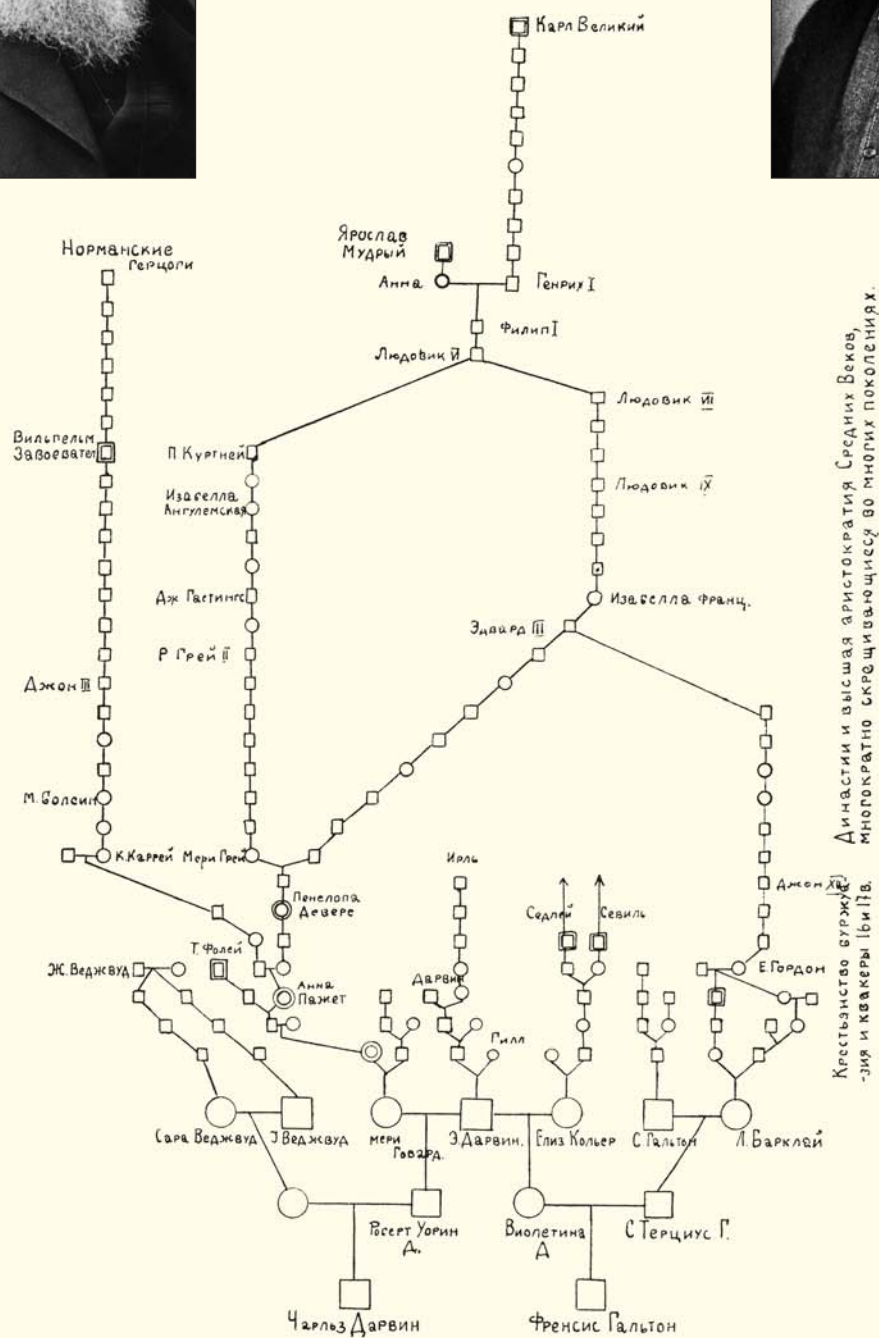
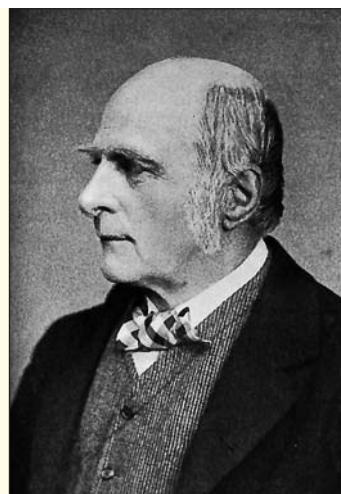


Таблица 2 (рисунок Н.К.Кольцова).

теро, четыре сестры и один сын, не могут быть причислены к творцам среди человечества и не дали пока замечательного потомства. От брака Виолетты Дарвин с Самуэлем Терпиусом Гальтоном родилось девять детей, из которых только три сына. О творческих способностях восьми старших нельзя сказать ничего определенного, но девятый был Фрэнсис Гальтон.

Третье поколение потомства Эразма Дарвина представляет, по-видимому, интерес только в семье Чарльза Дарвина. От брака его с кузиной Эммой Веджвуд родилось десять детей, из которых трое сыновей должны быть отнесены к выдающимся: сэр Джордж Д. — знаменитый астроном; Дж.Фрэнсис Д. — ботаник, работавший вместе с отцом, а после его смерти выпустивший пять томов его переписки; и Леонард Д., евгенист, бессменный председатель Английского евгенического общества, выпустивший недавно большую книгу, посвященную современному положению дарвинизма.

Наконец, в четвертом поколении мы также видим в семье Джоржа Д. выдающегося молодого математика-физика.

Рассматривая табл.1*, на которой в сокращенном виде представлено потомство Эразма Дарвина (опущены третье и четвертое поколения от некоторых не представляющих интереса членов второго поколения), мы видим в этой семье необычайное обилие выдающихся личностей, не менее семи «творцов» жизни высокого ранга и между ними двух, к которым может быть приложена квалификация мировых гениев. Если бы мы остановились более подробно на характеристике каждого отдельного члена семьи, в особенности женщин, мы отметили бы еще ряд лиц, возвышающихся над средним уровнем. Но все же перед нами типичная картина менделевской расщепляемости признаков: творцы в каждом поколении представляют лишь небольшую часть всех членов семьи. Ни один брак в этой родословной, как и следовало ожидать, не представляет сочетания равноценных по отношению к таланту и гомозиготных личностей. И несмотря на это, из 48 помещенных в таблицу членов семьи, из которых 10 не дожили до взрослого возраста, не менее семи, т.е. более 1/7, взрослых творческих талантов. Отсюда приходится вывести, что или наследственный творческий талант определяется лишь небольшим количеством наследственных задатков — генов, что очень маловероятно; или же что мы имеем в этой родословной исключительное сочетание необычайно одаренных наследственно производителей. Последнее заключение оправдывается, когда мы переходим к изучению происхождения пяти наследственных потоков, слившихся в двух первых поколениях: Эразма Дарвина, Мэри Говард, Елизаветы Кольер, Сусанны Веджвуд и Самуэля Гальтона.

I. Род Дарвинов удалось проследить вверх лишь до середины XVI столетия, когда они значились по церковным записям мелкими землевладельцами (yeoman class). Таким образом, Дарвины вышли из крестьянства. Толчком к возвышению рода послужил, может быть (если здесь не имела места мутация), брак Вильяма Дарвина (1620—1675) и Анны Ирль, отец которой, местный общественный деятель, имеет среди своих потомков выдающегося английского романиста Бульвер-Литтона. Возможно, что и мать Эразма Д., Елизавета Гилл, внесла в род ценную кровь: кажется, она была образованной женщиной, говорила по-латыни, что для того времени может свидетельствовать о наследственных задатках. Из ее сыновей не только Эразм, но и старший Роберт Уоринг Д. были уже выдающимися людьми. Последний опубликовал серьезный биологический труд под заглавием: «Principia botanica or Introduction to the sexual Botany of Linnaeus», выдержавший несколько изданий.

II. Мэри Говард, первая жена Эразма Д., внесла в род также ценные наследственные задатки. Ее бабка была Пенелопа Фолей, принадлежавшая к семье крупных железопрмышленников, выдвинувшихся благодаря своей личной энергии и создавших большое состояние.

Томас Фолей (1617—1677) учредил госпиталь, в котором доныне висит его портрет. Бабка Пенелопы Фолей была дочерью лорда Пажет**, и через нее Пирсону удалось распространить дело предков Чарльза Дарвина далеко в глубь Средних веков, более чем на пятьдесят поколений.

Наверху этого дерева мы видим Карла Великого и всех каролингов. Русский читатель, просматривая это дерево, отметит, что в числе предков Ч.Дарвина значатся и жена Генриха I Французского Анна Ярославовна; значит, можно сказать, что в Ч.Дарвине удержалась, может быть, и частица русского происхождения. Конечно, ничтожно мала вероятность того, что из 24 хромозом, полученных Филиппом I от Анны, хотя бы одна попала целиком в яйцевую клетку, из которой развился Ч.Дарвин. Но если мы допустим, что у человека широко распространено явление перекреста хромозом по Моргану, то вероятность прямой связи между Чарльзом Дарвином и Ярославом Мудрым отнюдь не исключена. Но все же, вероятно, внешнее сходство между последними портретами Дарвина и русским типом старика, в частности Льва Толстого, не более как случайность (табл.2).

Обширное родословное дерево Ч.Дарвина (через Пенелопу Фолей) среди многих сотен имен включает все крупные династии средних веков — всех французских королей начиная с Пипина, нормандских герцогов, англосаксонских королей, Саксонский дом и т.д. Здесь и Фридрих Барба-

* Таблица 1 в данной публикации не приведена.

** Бабка Анны Пажет происходила из рода Ньютонов; ее отец — сэр Джон Ньютон (1-я половина XVI в.) Пирсон не выясняет, нет ли здесь связи с Исааком Ньютоном.

росса, и Вильгельм Завоеватель и др. Автор этой родословной таблицы, Пирсон, просит читателя «не смотреть на эту таблицу как на забавный *tour de force*». Он думает, что, напротив, она иллюстрирует принцип, неоднократно высказанный самим Гальтоном: «Те, кто делал историю Европы, принадлежат к немногим наследственным линиям, и эти линии тесно связаны между собою кровным родством. Выдающиеся лидеры человечества: судьи, спикеры палаты общин, коммерческие деятели, воины, дипломаты, промышленники — все они связаны кровно с современными вождями человечества, творцами идей, которые руководят прогрессом человечества, с людьми, как Дарвин и Гальтон».

III. Мать Ч. Дарвина, Сусанна Веджвуд, была дочерью Джоссиа Веджвуда, крупного фабриканта гончарных изделий. Родословная этой семьи быстро затеривается среди мелкого крестьянства, из которого она выдвинулась благодаря личной энергии мутационным порядком. Джоссиа Веджвуд своими изобретениями создал крупную отрасль английской промышленности, занимающую первое место в мире. В науке он известен изобретением пирометра (1782), в течение своей жизни он нажил крупное состояние и основал кругом своего завода целый город — Этрурию.

Сам Чарльз Дарвин был женат на своей кузине по матери Эмме Веджвуд, и, может быть, этому вторичному притоку ценной крови с теми же самыми генами обязано появление ряда выдающихся талантов в его семье, что далеко не всегда имеет место в семьях гениальных людей.

IV. Вторая жена Эразма Дарвина Елизавета Кольер была, по-видимому, незаконной дочерью графа Портморского Чарльза Коллиара («Beau Collyear») и гувернантки его детей, относительно которой известно только ее имя — Кольер. Если сам «красавец» Коллиар был только любитель лошадей, то род его дал многих выдающихся представителей воинов, отважных рыцарей, искателей приключений и ученых. Наследственные качества воинов и рыцарей сказались в Фрэнсисе Сакверель Дарвине и Фрэнсисе Гальтоне врожденной любовью к путешествиям.

Прапрадед красавца Коллиара сэр Генри Севиль (1549—1622) был наиболее ученым англичанином своего времени, основателем севильской кафедры геометрии и астрономии в Оксфорде, а другой прапрадед, сэр Вильям Седлей, основал в Оксфорде кафедру естественной философии.

Что касается матери Елизаветы Кольер, то Пирсону не удалось проследить вполне точно ее генеалогию. По-видимому, она происходит из фермерской семьи и, возможно, сродни Иеремии Кольеру, который известен своим отказом от присяги (*the famous non juror*) и которого Маколей называет «великим мастером сарказма и риторики».

Наличность в родословной Дарвина незаконного деторождения показывает, с какими труд-

ностями приходится всегда считаться при изучении наследственности человека, и, конечно, не менее часто законное рождение не соответствует естественному и только запутывает генеалогическую (в биологическом смысле) картину.

V. Генеалогия отца Ф. Гальтона Самуэля Тертиуса Гальтона разработана Пирсоном особенно подробно и может служить образцом биологической генеалогии. Все 16 прапрапрадедов его установлены: Гальтоны, Батт, Буттон, Барклай, Фрим и пр. Из них 11 (а может быть, 13) принадлежали к квакерам («Society of Friends»), к которым принадлежал и отец Ф. Гальтона. Нас не интересует здесь вопрос, в какой мере образ жизни и традиции квакеров отразились на воспитании Фрэнсиса Г. Но не подлежит сомнению, что секта квакеров сложилась из людей определенного умственного склада, в некоторых чертах напоминающего историю наших русских раскольников. Эту секту создавали не средние люди, которые всегда охотно идут за большинством по линии наименьшего сопротивления, но люди сильные духом, обладающие упорством и готовностью за свои убеждения, за свое дело пожертвовать своим спокойствием и своим благосостоянием, а порою и жизнью. Многие из предков Гальтона подвергались, подобно нашим раскольникам, тяжким гонениям за свою веру. Эта сила характера у некоторых сочеталась со значительной физической силой и выносливостью, и оба качества — и моральную и физическую стойкость — Пирсон находит и в Ф. Гальтоне.

Большинство родословных линий Самуэля Тертиуса Гальтона удастся проследить лишь только до пятого поколения. Почти все они вышли из крестьянства; черты характера, выразившиеся в том, что они примкнули к гонимой религиозной секте, сказались, как и у наших раскольников, деятельным участием в расцвете промышленной жизни страны. Почти во всех этих квакерских родословных мы находим крупных промышленников, торговцев и банковских деятелей, которые собирали большие состояния, теряли их и с упорством снова принимались за работу. Несколько членов семьи были миллионерами. Некоторые проявили себя как ученые, напр. Самуэль Гальтон, дед Фрэнсиса Г.

В обществе квакеров браки между членами были широко распространены, а потому естественно, что типичные для них особенности и черты характера часто усиливались, и по отношению ко многим признакам получалась гомозиготность. Нельзя не присоединиться к мнению Пирсона, что Фрэнсис Гальтон своими способностями был обязан не только генам с материнской стороны, связывавшим его с Ч. Дарвином, но и генам отцовским — и последним, может быть, даже в большей степени. Кроме уже упомянутой твердости характера и выносливости он получил с этой стороны и религиозный дух; не будучи приверженцем существующих религий, он основал собственную,

евгеническую, которую открыто называл религией и которую он проповедует с ревностью пророка.

Мать С.Т.Гальтона была из квакерского рода Барклай, имела прапрабабкой Катерину Гордон, высокоаристократического происхождения, так что ее происхождение вплетается в генеалогию средневековых династий и дворянских семей, к которой принадлежат также предки Елизаветы Кольер и Мэри Говард.

Пирсон, заключая свои генеалогические исследования, останавливается подробно на сравнении физических и психических способностей Ч.Дарвина и Ф.Гальтона и разбирает, какие именно качества обязаны своим происхождением отдельным родовым линиям. Но до настоящего времени генотипный состав отдельных психических способностей человека остается еще неразъясненным, и мы еще ничего не знаем о том, как эти гены ведут себя при скрещивании. Поэтому я не буду останавливаться на любопытных соображениях Пирсона о том, какие особенности в характере Ф.Гальтона ведут свое происхождение от аристократической крови Катерины Барклай-Гордон, какие от непреклонных и трудолюбивых квакеров и чем он обязан роду наблюдательных философов и медиков Дарвинов. Генеалогия Ч.Дарвина во многом похожа на генеалогию Ф.Гальтона: кроме общего предка Эразма Д. мы находим здесь и аристократическую родословную Мэри Говард, переплетающуюся с родословными Е.Кольер и К.Гордон, и энергичных промышленников в лице Фолей и Веджвуда; только религиозный дух, унаследованный Ф.Гальтоном от квакеров, не отмечен особо ни у самого Ч.Дарвина, ни у его предков. Но я останавливаюсь на общем вопросе о том, откуда возникают в человечестве гении и большие таланты.

Порою нам может показаться, что гении возникают внезапно, мутационным порядком. Из наших русских гениев Ломоносов представляет как будто бы яркий пример такой мутации. Но мы знаем очень мало об его предках; может быть, и из его предков были выдающиеся творцы и таланты, но в закинутой на далекий север деревне они разменивали свои таланты и творческую энергию на мелочи. Ведь и сам М.В.Ломоносов, если бы случайно не попал в Петербург, остался бы, вероятно, в неизвестности. То же следует сказать и о крестьянских предках во всех пяти линиях, ведущих к Ч.Дарвину и Ф.Гальтону: может быть, творческий гений появился здесь мутационно в одном из последних поколений, а может быть, он уже и в Средние века имелся кое-где налицо, но не мог проявиться вследствие неподходящих условий. Ведь если бы сам Ч.Дарвин или Ф.Гальтон родились во времена Карла Великого в семьях невысокого сословия, они вряд ли смогли бы проявить свои врожденные задатки в полной мере: были бы в лучшем случае духовными лицами, жрецами. Ч.Дарвин сам одно время думал сделаться священником, но из него вышел бы, вероятно, плохой

священник, тогда как Ф.Гальтон имел все задатки к тому, чтобы при соответствующих условиях сделаться главой новой секты или даже религии и погибнуть за свое дело.

Изменение экономических и политических условий при переходе к Новым векам производит расслоение в низшем сословии; наиболее одаренные элементы с врожденным творческим талантом имеют возможность выдвинуться. И мы видим, что в трех родословных низшей семьи эти элементы выдвигаются на поле промышленной или торговой деятельности, а предки Э.Дарвина становятся врачами и учеными.

Но для того, чтобы создался гений, недостаточно одного или немногих наследственных задатков творчества. Необходимо сочетание большого числа их, и притом необходимо, по-видимому, чтобы эти задатки или по крайней мере часть их были влиты со стороны обоих родителей. Поэтому большое значение для семьи Дарвина—Гальтона имеет то обстоятельство, что через роды Говардов, Кольер и Барклай сюда вливаются потоки тех наследственных задатков, которые подбирались в течение ряда веков среди высшей аристократии и династий. Наследственные задатки величайших представителей средневековой аристократии были, конечно, во многих отношениях односторонними, и, конечно, ни Карл Великий, ни Ярослав Мудрый, ни другие творцы старых времен не могли бы стать Дарвинами, если бы появились в наше время и получили бы соответствующее воспитание. Им не хватало бы очень многого из тех наследственных способностей, которые в кровь Ч.Дарвина внесли его крестьянские и буржуазные предки.

Часто ставят вопрос, почему от гениев мы обычно не видим гениального потомства? Прежде всего потому, что они по отношению ко многим из своих доминантных свойств гетерозиготны, а потому только части своих детей могут передать необходимые комбинации этих свойств. Во-вторых, передаваемые ими рецессивные признаки подавляются генами, полученными от другого родителя, если он не гениален в том же смысле. Великая удача семьи Дарвина—Гальтона в том, что здесь соединяются во всех ближайших браках родословные высокоодаренные. Но и здесь семья самого Ч.Дарвина выделяется резко, и не потому, что сам он величайший гений, а потому, что и жена его, его кузина, вносит в своих детей ряд тех же задатков, которые они получили от отца. Если от двух кузенов с наследственными задатками глухоноты, хотя бы сами они и хорошо слышали, часто рождаются глухонемые, то от двух кузенов с наследственной гениальностью рождаются таланты, хотя бы оба родителя или один из них не проявляли своей гениальности.

Еще один существенный факт подчеркивает родословная Дарвина—Гальтона. Даже в лучших условиях брака вероятность появления гения и таланта невысока, и она реализуется по большей части

лишь при большом числе детей. Чарльз Дарвин был пятым ребенком своего отца. Френсис Гальтон — девятым. Если бы их родители проявляли столь распространенные в современной интеллигенции неомальтузианские наклонности ограничения потомства, то человечество лишилось бы двух своих великих людей, Ч. Дарвин выполнил свой долг перед человечеством и не только развил свой

личный талант, но и оставил десять детей, потомство которых, можно надеяться, послужит еще для улучшения человеческой породы. Брак Ф. Гальтона остался бездетным; по Пирсону, бесплодие мужских потомков было врожденным свойством многих представителей рода Гальтонов. И это бесплодие ощущалось, вероятно, как великое личное несчастье творцом евгенической религии. ■

У истоков интеллектуальных династий

Французский физик и историк науки Н. Витковский в оригинальной по содержанию и элегантной по стилю книге «Сентиментальная история науки» (2007) иронизирует, что многие династии превратили «историю науки в свою семейную историю». Именно с этих слов начинается глава «Дедушка Дарвина» об Эразме Дарвине (1731—1802) — экстравагантной и многоталантливой личности эпохи английского Просвещения, одного из основателей знаменитого Лунного общества в Бирмингеме, авторе известного в истории биологии эволюционного трактата «Зоономия». Среди его внуков два гения биологии — Чарльз Дарвин и Френсис Гальтон. А если добавить, что близкий друг и прозелит Ч. Дарвина Томас Хаксли тоже основал династию, куда входили знаменитый эволюционист Джулиан Хаксли, его сводный брат Эндрю Хаксли (1917—2012), нобелевский лауреат по физиологии и медицине, и писатель Олдос Хаксли, автор утопии «Дивный новый мир», то эволюционисты, изучая самих себя, легко найдут доказательства наследования приобретенных признаков, шутит

Витковский. Правда, он иронически советует желающим основать научную династию не скупиться на потомство.

Действительно, Эразм Дарвин в двух браках стал отцом 12 детей. В потомстве одного из браков, через поколение, пятым ребенком появился Чарльз Дарвин, а в потомстве другого брака девятым по счету ребенком стал Френсис Гальтон. Этим фактом многодетности могла бы успешно воспользоваться танцовщица Исидора Дункан. Однажды она отважно предложила Бернарду Шоу соблазнительный союз в надежде появления ребенка, способного соединить ее красоту и его ум. Последовал ядовитый ответ: «Но вообразите, если наш ребенок соединит мое безобразие и ваши мозги?». Но Дункан, знай она законы Менделя, вполне могла бы так парировать сарказм Шоу: «Не волнуйтесь, маэстро, у нас будет много детей, и один из них соединит наши достоинства».

Френсис Гальтон (1822—1911) проявлял свои многообразные таланты с самого детства. Грамоте он научился уже в два года, в пять стал осваивать греческий, латынь и правила деления, в шесть лет начал чи-

тать взрослые книги и вскоре цитировал на память длинные отрывки из Шекспира. По настоянию родителей он сначала получил медицинское образование в Лондоне, но затем принялся изучать любимую математику в Тринити-колледже в Кембридже. В 23 года Гальтон отправился путешествовать в Африку, в Египет, а затем и в пустыню Калахари. Какими только областями наук он ни занимался в своей долгой жизни! Разрабатывал новые методы статистики (корреляция и регрессия), основал биометрию, психометрию и научную метеорологию, предложил изучать близнецов для выявления роли наследственности и среды, обосновал и ввел в обиход метод отпечатков пальцев для идентификации личности.

Вышедшая в 1859 г. книга его двоюродного брата Чарльза Дарвина «Происхождение видов» потрясла Гальтона. Он сразу осознал еретическое для того времени следствие, что не только виды растений и животных, но и человек возник в ходе естественного отбора и длительной эволюции, а не в результате акта божественного творения. Этот вывод взрывал принятые взгляды и мнения. Идеи Дарвина по-

служили толчком для давнего интереса Гальтона к исследованию человеческого интеллекта. Он провел количественный анализ распределения самых разных способностей и талантов среди 300 наиболее известных английских семей, члены которых попали в энциклопедии («люди репутации»), и пришел к выводу: различия по уровню интеллекта и специальных способностей наследуются. Эти признаки подчиняются таким же закономерностям изменчивости и наследования, как различия в количественных физических признаках (рост, вес). В некоторых семьях обнаружилось множество талантов в ряду поколений. В изданной в 1869 г. книге «Наследственный гений» Гальтон обосновал вывод о наследственной предрасположенности как главном источнике интеллектуально-психической одаренности: *«В состязании за превосходство между природой и воспитанием первая обнаруживает большую силу. Бесплезно настаивать на том, что ни та, ни другая в одиночку не действительны; наивысшие естественные задатки при недостаточном питании могут погибнуть; но и самая лучшая обстановка не может подавить дурных природных физических свойств, слабого мозга, грубых наклонностей»**. Эти слова книги Гальтона привел Кольцов в статье о родословной Гальтона и Дарвина, помещенной в первом выпуске «Русского евгенического журнала» за 1922 г., обложку которого украшал красивый графический фрагмент родословной.

Тезис Гальтона, заметил Кольцов уже в 1922 г., казался старой, давно установленной истиной. Однако и в период публикации книги, и вплоть до настоящего времени вывод Гальтона продолжают оспаривать. Парадоксально, но ныне в США, как ранее в СССР, многие аспекты социаль-

ной политики строятся на принципе *tabula rasa*, что означает «белая доска» — с ней метафорически сравнивают мозг ребенка при рождении. Известный специалист по когнитивной психологии и психоллингвист, профессор Гарвардского университета Стив Пинкер критически проанализировал распространенное ныне в США отрицание биологической природы человека**.

Прочтя книгу Гальтона «Наследственный гений», Дарвин в свою очередь восторженно пишет своему кузену: «Я не думаю, что когда-либо в моей жизни читал что-либо более интересное и оригинальное (*I do not think I ever in all my life read anything more interesting and original*)». Эти слова вынесены в эпиграф переиздания книги Гальтона в 1962 г. с предисловием известного английского классика генетики С.Дарлингтона. Дарвин признался кузену и в сомнении: «Я всегда полагал, что, за исключением дураков, люди не столь уж сильно различаются в интеллекте, нежели в усердии и рвении, и я продолжаю так думать». На это Гальтон возразил, что «характер, включая и склонность к напряженной работе, тоже наследуется, как и всякая другая способность».

Интерес к количественному изучению разнообразных способностей прочно овладевает Гальтоном. В 1883 г. он вводит понятие «евгеника» — улучшение человеческого рода. Идея включала систему социально-демографических мер, способных повысить «воспроизведение наилучших» и поднять наследственный интеллектуальный потенциал «британской расы». В своей логике Гальтон принимал за аксиому (весьма уязвимую для последующей критики), что английская аристократия в ходе социального отбора сосредоточила наиболее ценные в отношении интеллекта наследственные элементы

по сравнению с низшими в социальном отношении слоями общества. Установленное Гальтоном падение уровня рождаемости в высших слоях общества по сравнению с низшими в социальной иерархии ведет, по его словам, к «вырождению расы». Гальтон предлагал ряд социальных мер, способных повысить рождаемость первых (позитивная евгеника). Он полагал, что в будущем соблазн человечества овладеть своей эволюцией станет новой религией. Среди евгенистов разных стран не было ни одного верующего, приверженца традиционных религий человека. Может быть, поэтому многие склонные к атеизму биологи, философы, социальные деятели не устояли перед соблазном примкнуть к новой религии [1].

Мендель и Гальтон: уроки сходства и различия

В творческом стиле и научной судьбе двух основателей генетики — Грегора Менделя (1822—1984) и Френсиса Гальтона есть удивительные совпадения. Они родились в один и тот же год; по мистическому совпадению в 1822 г. родился и другой гений биологии, Луи Пастер (1822—1895), и практически одновременно опубликовали свои оригинальные работы Мендель в 1865 г. и Гальтон в 1869-м. Оба применяли статистические методы для изучения изменчивости и наследственности. И в обоих случаях пик признания их идей пришелся на начало XX в. Жаль, что Мендель рано умер и не дождался своего триумфа.

Но между основателями генетики есть важное различие. Мендель изучал элементарные признаки и исходил в истолковании данных из комбинаторики клеток-гамет. Он постулировал, что различия во внешнем сходстве (фенотипе) скрывают генетическое разнообразие наследственных задатков. От их

* Цит. по: Galton F. Hereditary genius. Fontana Library, L., 1962.

** Pinker St. The blank slate. The modern denial of human nature. N.Y., 2002.

комбинаторики в потомстве определенных скрещиваний лежит прямой путь к пониманию наследственного разнообразия в данной популяции организмов. У Гальтона же полностью доминировал чисто статистический подход. Как убедительно экспериментально доказал датский генетик Вильгельм Иогансен в 1911 г., без учета различий фенотип-генотип и генотипического разнообразия возникали ошибки в выводах. Важной оказалась не столько степень родства сама по себе, сколько комбинаторика генов, зависящая от системы скрещивания.

Сопоставление судеб идей Гальтона и Менделя, пишет во введении Дарлингтон, показывает, сколь решающее значение в научном успехе имеет порядок изучения того или биологического явления. Сначала необходимо ясное биологическое описание и исследование феномена (детальное наблюдение или эксперимент). И лишь затем наступает черед статистических (количественных) подходов. При правильной очередности они дополняют друг друга, а при неверной — способны запутать реальную картину и вступают в противоречие. В истории науки подобные ситуации случаются постоянно. Недаром А.А.Любищев выделял два типа сбоев при применении статистики в биологии: ошибки от недостаточной осведомленности и от избытка энтузиазма.

Дарлингтон в этой связи напомнил о необходимости разумной осторожности при истолковании данных по измерению коэффициента интеллектуальности (ИК или IQ) и других количественных тестов, оценивающих умственное развитие детей. Они допустимы, но лишь как первый ориентировочный шаг. Далее должен следовать ка-

чественный психологический анализ. На практике сложность состоит в том, что эти взаимодополняющие исследования (оценка ИК и интеллектуально-психологический профиль личности) ведут разные люди. Прямолнейные выводы только из показателей ИК как финальной оценки уровня интеллекта могут приводить к социологически упрощенным выводам превосходства или несовершенства детей из разных этнических групп. Опасность возрастает, замечает Дарлингтон, если данными ИК пользуются неосведомленные или невежественные политики, ибо коэффициент интеллектуальности действительно содержит элементы истины, но условной.

Гальтон, будучи незнаком с менделизмом и не осознавая важности оценки скрещиваний, попадал впросак даже в относительно простых случаях. Так, он заметил у квакеров, к которым принадлежали его предки, повышенную частоту наследственной цветной слепоты. Гальтон предположил, что поскольку квакеры — это пуритане и носят однообразную по тону одежду, то по признаку цветного зрения в ряду поколений проходил негативный отбор. Однако, скорее всего, дело здесь в том, что всякое общество разделено на разные социальные или профессиональные группы или слои, и в пределах данных групп происходят *ассортативные* (избирательные, по сходству некоторых фенотипических черт) браки. Это ведет к повышенной частоте выщепления рецессивных мутаций, скрытых в гетерозиготах. Таковой оказалась и мутация цветной слепоты в потомстве ассортативных браков между квакерами.

Ассортативные браки особенно заметны в артистической,

музыкальной и научной среде. В итоге возникают династии, вроде известной математической династии Ляпуновых*. Приведу другой замечательный пример ассортативных браков в физико-математических семьях Келдыш—Новиковых. Старшей сестрой знаменитого математика Мстислава Всеволодовича Келдыша (1911—1978), президента АН СССР в 1961—1975 гг., была выдающийся математик Людмила Всеволодовна Келдыш. Двое из ее пяти детей проявили яркие способности в данной области. В первом браке родился будущий академик, физик Леонид Вениаминович Келдыш, ныне председатель национального комитета российских физиков (его отцом был тоже физик, доктор наук В.Л.Грановский). Во втором браке Л.В.Келдыш была женой математика — академика П.С.Новикова. Оба сына от этого брака оказались математиками, один из них — Сергей Петрович Новиков, академик, удостоенный множества международных наград и званий, полагавший, что Л.В.Келдыш как личность несомненно «несла в себе громадную концентрацию силы и энергии. Она стоит в центре клубка широко известных личностей интеллектуально-инженерного и физического круга... и демонстрирует эссенцию талантливых генов»**.

Эти примеры говорят о том, что ассортативные браки приводят к накоплению генных вариантов и их позитивных комбинаций, которые предрасполагают к способностям, свойственным для данной социально-профессиональной группы. ■

* Подробнее см.: Голубовский М.Д., А.А.Ляпунов и полтора века интеллектуальной династии // Природа. 2012. №3. С.60—68.

** www.mi.ras.ru

© Голубовский М.Д.,

доктор биологических наук
Университет Беркли (Калифорния, США)

Жизнь после жизни

Е.В.Раменский

кандидат биологических наук
Москва

Николай Константинович Кольцов умер 2 декабря 1940 г. На смерть великого биолога откликнулись его ученики. Статью в «Природу» написал Б.Л.Астауров [1]. В якобы дружественной Германии появился некролог, автором которого был Н.В.Тимофеев-Ресовский. В том же 1941 г. В.И.Вернадский в «Хронологии 1940 г.», в записках для себя, дает высокую оценку своему давнему, еще по Высшим женским курсам начала века, коллеге. Из-за войны обе статьи не дошли до отечественного читателя. А написанное Вернадским увидело свет лишь 60 лет спустя [2]. Завесу многолетнего молчания вокруг имени ученого удалось поднять лишь после падения Лысенко, и то далеко не сразу [3]. Статьи 1941 г. Астаурова и Тимофеева-Ресовского были перепечатаны лишь в последние годы. Но в том же военном 1941 г. в США появилась еще одна публикация на смерть Кольцова [4]. Она принадлежала Дмитрию Николаевичу Бородину, бывшему сотруднику Н.И.Вавилова.

В 1921 г. Вавилов вместе с Бородиным создали Нью-Йоркское отделение Бюро прикладной ботаники. В это время наша страна скатилась в страшный голод. Бюро занималось не только закупками хлеба, но и «интродукцией культурных и диких растений из Нового Света в Россию». Оно просуществовало до 1929 г. Автор некролога, Бородин, будущи энтомологом, с 1928 г. стал сотрудничать с кафедрой зооло-

гии Колумбийского университета. Тогда же Бородин собирался издать в США книгу о советских ученых-биологах. Вероятно, Кольцов должен был стать одним из ее персонажей. Бородин в свое время не внял призыву Вавилова вернуться в Россию и тем, вероятно, избежал трагической участи многих наших соотечественников, связанных с границей, включая и самого Николая Ивановича.

При всех неточностях Бородина его статья крайне показательна. Это взгляд на личность и достижения великого ученого из первой половины 20-го столетия. Бородин не видит и не понимает того, что столь ясно в наши дни. Ведь Кольцов и его школа во многом определили лицо биологии XX в. Даже классик биологии, «сознательный ученик и почитатель Кольцова» Н.В.Тимофеев-Ресовский в 1941 г. многого еще оценить не смог.

Сегодня ход развития науки по-иному позволяет увидеть кольцовский выбор целей и мощь его предвидений. У Бородина нет и намек на открытие Кольцовым в самом начале XX в. внутриклеточного скелета. Отсутствует осознание такого прорывного вклада в естествознание, как кольцовское понятие биологической матрицы (1927 г.).

Ни слова не сказано автором о кольцовской идее (еще 1916 г.) изменять наследственность организмов путем облучений и применения химических мутагенов, претворенной в жизнь учениками Николая Константиновича. Но без этих методов не-

мыслимы ни современная генетика, ни «зеленая революция» в сельском хозяйстве развивающихся стран.

В Кольцовском институте еще при его жизни с успехом занимались генной инженерией, получали новые жизнеспособные виды насекомых, гречиху с удвоенным набором генов; там же было сделано крупное открытие — обнаружили ядро в клетках бактерий. Не приходится говорить о такой «частности», как предсказанное Кольцовым (в 1912 г.) влияние метилирования на проявление наследственных признаков (а как стало ясно недавно, возможно, и на сам ход эволюции). Где упоминание (ведь Бородин — энтомолог!) о работах по экспериментальному партеногенезу шелкопряда, начатых на рубеже 30-х годов самим Кольцовым и с блеском завершенных в 1936 г. Б.Л.Астауровым? Сотрудник эволюциониста Н.И.Вавилова ничего не сообщает об исторических достижениях кольцовцев в связи с успешным проектом их учителя по слиянию генетики с дарвинизмом, легшему в основу будущей синтетической теории эволюции. Тут следовало бы вспомнить как работы по генетике природных популяций группы С.С.Четверикова (микроэволюция), так и кольцовские представления о гомеозисных генах (об их триггерном действии). Их существование обнаружили сотрудники Кольцова, а он связал эти гены с макроэволюцией — взрывным проявлением заложенных в геноме возможностей изменить сложные морфо-

логические структуры при возникновении новых крупных таксонов.

Разумеется, Кольцов не был бы самим собой — ученым, глядевшим далеко вперед, если бы не видел то, чего не замечали

другие. Но в удивительной «гармонии» слились интересы лжепатриотов-лысенковцев и западных исследователей. Первым нужно было убрать соперников. А вторые замалчивали первенство наших ученых: «Послушайте,

ну какая там может быть биология с этим Лысенко?».

«Природа» восполняет пробел, впервые публикуя перевод с английского статьи Д.Н.Бородин о Николае Константиновиче Кольцове. ■

Литература

1. Астауров Б.Л. Памяти Николая Константиновича Кольцова // Природа. 1941. №5. С.109—117.
2. Раменский Е. Воскрешение взгляда. В.И.Вернадский о Н.К.Кольцове // Литературная газета. Научная среда. 2003. №36.
3. Раменский Е. Академик Николай Константинович Кольцов // Химия и жизнь. 1965. №5. С.30—37.
4. Borodin D.N. Dr. Nikolai K.Koltzoff // Journal of Heredity. 1941. №10. P.347—349.

Доктор Николай К.Кольцов 1871*—1940

Д.Н.Бородин

В Ленинграде 2 декабря 1940 г. на 69-м году жизни скончался д-р Николай Константинович Кольцов. Ко времени своей смерти он был профессором двух университетов, директором Института экспериментальной биологии, первым директором Центральной генетической станции. Защитив диссертацию в 1894 г.**, Кольцов стал приват-доцентом Московского университета. Его первая статья, посвященная скелету плавников костистых рыб, была опубликована в Москве. Позже Кольцов занялся изучением метамерии голы миноги и в 1899 г. опубликовал на эту тему краткое сообщение в *Anatom. Anzeiger* (нем. журнал «Анатомический вестник». — *Е.Р.*). Полный текст работы вышел в Москве в 1902 г. (статья опубликована в 1901 г. в «Ученых записках Московского университета». — *Е.Р.*) и стал классикой.

Кольцов рано проявил независимость мнений и слабое почитание традиционного начальства — как в науке, так и в политике. Он критиковал сред-

невековую систему обучения, дающую молодому ученому мало возможностей для проведения исследований. Его небольшой памфлет «Белые рабы» в 1910 г. распространялся на кафедре зоологии С.Петербургского университета (покойным Ю.А.Филипченко, другой фигурой в российской генетике) как предупреждение студентам-энтузиастам не ждать многого от связи с факультетом. После публикации памфлета, несмотря на его анонимность, у Кольцова были неприятности с властями.

Обмен веществ при стрессе

Следующий эпизод в жизни Кольцова был крайне для него характерен. В 1918 или 1919 г., на пике наступления Деникина, кавалерийские части генерала Мамонтова приблизились к городу Орлу (менее чем в трехстах милях от Москвы). Они ввели на пятках отступающей Красной армии. В Москве оппозиционные круги создали подпольный комитет, избравший популярных лидеров и людей, известных всей Москве, в качестве членов правительства на случай взятия Москвы Белой армией. Многие из них даже не знали о выборе или же не давали на него согласия. Среди таких известных людей был и Кольцов, поэтому его арестовали и посадили в тюрьму. Обращались с ним хорошо, но после недолгого разбирательства приговорили к расстрелу. Приговор сразу не был приведен в исполнение, и осужденный ученый провел

* Автор ошибается — Кольцов родился 15 июля 1872 г. в Москве.

** Доцентом Кольцов стал в 1900 г. В 1894 г. он сделал свой первый, еще студенческий доклад «Развитие таза у лягушки» на секционном заседании Всероссийского съезда естествоиспытателей и врачей. Уже тогда он подошел к вопросу с точки зрения только начавшей развиваться новой науки — механики развития (современная биология развития). Это была его первая научная статья. — Примеч. перевод.

в ожидании несколько недель. Несмотря на подавленное состояние и тюремный режим, мысль Кольцова продолжала работать. Он стал изучать свое состояние. Получил разрешение начальника тюрьмы на доступ к весам, постоянно взвешивался и следил за весом как самого себя, так и пищи, которую получал до суда, во время суда и после вынесения смертного приговора. Вел записи, рассчитывал поглощенные калории и анализировал свой обмен веществ. Он обнаружил, что кривая веса сперва была горизонтальной, а во время процесса, несмотря на неизменность количества и калорийности пищи, пошла вниз. После смертного приговора кривая резко упала и продолжала падать до момента, когда его помиловали и освободили. В день освобождения, получив тяжелый рюкзак с пищей и своими вещами, Кольцов прошел несколько миль. На следующий день он поступил так же. При этом свой вес и количество поглощенных калорий ученый сохранил. Он обнаружил, что несмотря на сильные физические нагрузки и при неизменном количестве пищи его вес сперва не изменился, а затем и значительно вырос.

В 1922 г. автор (Д.Н.Бородин. — *Е.Р.*) получил здесь, в США, непосредственно от Кольцова интересный научный документ, итог приведенных выше наблюдений. Его опубликовали в Москве на низкого качества желтой бумаге с выразительным названием «Об изменении веса человека при неустойчивом равновесии». Этот документ, будучи прекрасным примером реакции дотошного ученого-интеллектуала, не прекращающего работать ни при каких обстоятельствах, продолжающего наблюдать, экспериментировать и объяснять обнаруженное, не нес политической окраски.

Генетика и евгеника

Другой трудностью, с которой Кольцов столкнулся при существующем режиме, было смелое утверждение о происхождении знаменитого русского ученого 18-го столетия. Я имею в виду Ломоносова, родившегося в Холмогорах близ Архангельска. Сомневаясь в его пролетарском происхождении, Кольцов отмечал, что в прошлом в Холмогоры ссылали аристократов и бояр, которые раздражали московских царей. Это высказывание, сделанное в связи с обсуждением евгеники, крайне не нравилось официальным кругам в Москве, но показало Кольцова открытым защитником евгеники, которую позже он должен был оставить. При этом он

DR. NIKOLAI K. KOLTZOFF

1871-1940

On December 2, 1940, Dr. Nikolai Konstantinovich Koltzoff died in Leningrad in his sixty-ninth year. At the time of his death he was professor at two universities and Director of the Institute of Experimental Biology. He was a former Director of the Central Station of Genetics.

Koltzoff was appointed a Privatdozent in Moscow University and defended his dissertation in 1894. His first paper dealt with the skeleton of the first teleostean fishes and was published in Moscow. Later he was engaged in the study of metameres in the head of Petromyzon. He published a short preliminary note on this subject in *Anatole, Anzigher* in 1899. His 230-page work on the same subject published in Moscow in 1902 is recognized as a classic.

Koltzoff early showed his independence of opinion and his slight respect for the traditional authorities either in science or in politics. He criticized the medieval system of apprenticeship which gave a young scientist little possibility for carrying on research. His little pamphlet entitled *White Slave* (Belbe Baby) was distributed in 1910 at the St. Petersburg University Zoology Department (by the late J. A. Philippchenko, another figure in genetics in Russia) as a warning to the enthusiastic student not to expect much from connection with the faculty. Koltzoff had some trouble with the authorities following the publication of this pamphlet in spite of the fact that it was unsigned.

Crisis Metabolism

The following episode which occurred in the life of Koltzoff was characteristic of him. In 1918 or 1919 at the culminating point of the Denikin intervention, a force of cavalry under General Mamontov was approaching the city of Orel less than three hundred miles from Moscow. It was pressing close on the heels of the Red Army then in full retreat. In Moscow, opposition circles created an underground committee which chose popular leaders and persons known to all Moscow as the members of the prospective government should Moscow be taken by the White Army. Many of those chosen by this committee were decided upon without the knowledge or consent of the men themselves. Unfortunately, Koltzoff was among the popular men thus drafted for an emergency which never materialized. Consequently Koltzoff was arrested and put in prison. Here he was well treated but after a short trial he was sentenced to be shot. The sentence was not to be executed immediately and several weeks were at the disposal of the doomed scientist. In spite of the depression resulting from the prison regime, he kept his mind active, not in the direction of self-preservation but in the direction of study and observation. Koltzoff obtained the permission of the prison warden to use scales and to weigh himself and all the food he consumed during the period before the trial, during the trial, and after the passage of the death sentence. He kept a record of the food and the general metabolic relations and computed the intake in terms of calories. He found that the curve of weight was first horizontal and that during the trial it went down in spite of the fact that an undiminished amount of food and calories were consumed. It went sharply down after the death sentence was pronounced and continued steadily down to the point at which he was pardoned and regained his freedom. The day he was released, Koltzoff had a heavy knapsack containing food and belongings and walked several miles during that day and the next. All the while he somehow managed to keep track of his weight and of the calories consumed. He found that in spite of his strenuous physical exercise and without any increase in the amount of food consumed, his weight remained the same at first and then underwent a considerable increase.

In 1922 the author received in this country directly from Koltzoff the inter-

Первая страница статьи Д.Н.Бородина о Н.К.Кольцове в «Journal of Heredity».

был противником реакционной и расистской евгеники. Это хорошо видно по энтузиазму, с которым Кольцов воспринял генетиков-исследователей родословной великого поэта Пушкина. Среди восьми предков поэта можно насчитать представителей почти такого же числа национальностей, включая абиссинцев.

Кольцов был центральной фигурой в продвижении важной группы, работавшей в советской теоретической генетике. Первоначально это были А.С.Серебровский, Н.В.Тимофеев-Ресовский, В.С.Кирпичников, Н.П.Дубинин, Г.Г.Фризен, С.Л.Фролова, Б.Л.Астауров, С.М.Гершензон, Д.Д.Ромашов, В.В.Сахаров, Б.Н.Сидоров, А.Н.Промптов, Г.Г.Тиняков и многие другие. В течение некоторого времени он занимался

генетическим образованием этих исследователей, помогал С.С.Четверикову. Позже с этой группой были связаны И.Е.Трофимов, В.В.Хвостова, И.Н.Свешникова, Н.Н.Соколов, А.А.Гаврилова, Г.Папалашвили, Е.Н.Волотов и Е.И.Балкашина*. При огромных материальных трудностях, вызванных мировой войной (с последующей революционной разрухой. — *Е.Р.*), Кольцов собрал вокруг себя многих учеников и единомышленников и вдохновил их на возобновление научной работы. Он нацелил их на работу с *Drosophila*, которую выбрал как объект исследований из-за сравнительной простоты и дешевизны оборудования и корма при работе с ней. Он оценивал и большое теоретическое значение такой работы. На первых порах были проверены точность и трактовка результатов, уже полученных американской школой «дрозофилистов». Кольцов всю жизнь побуждал молодежь заниматься наукой, и даже в его последние годы он обсуждал с каждым сотрудником рабочие вопросы. Подлинный дух научного сотрудничества и острый интерес к общим планам работы сплавивал его институт. По сведениям, полученным из СССР, примерно два года назад власти решили прекратить генетические исследования в стенах Кольцовского института. Его подчинили Академии наук и перекроили, назвав Институтом морфологии и физиологии клетки**.

* Ошибки в инициалах и одной из фамилий исправлены переводчиком.

** Кольцов был снят с поста директора созданного им Института в 1939 г. При этом ему удалось сохранить в его стенах генетические исследования, продолжавшиеся вплоть до 1948 г. (до «лысенковской» сессии ВАСХНИЛ). Новым названием Института стало: «Институт цитологии, гистологии и эмбриологии». — *Примеч. перевод.*

Хромосомы слюнных желез

В 1934 г. Кольцов сразу после сообщения об исследовании Т.С.Пейнтера создал (независимо от Бриджеса и за несколько месяцев до него) теорию хромосом слюнных желез как политенных структур и опубликовал ее в США (The structure of the chromosomes in the salivary glands of *Drosophila* // Science. №2075. P.312). Я цитирую Пейнтера: «Первый шаг в ясном понимании природы хромосом слюнных желез совершили независимо друг от друга Кольцов и Бриджес, объясняя огромные размеры этих структур у плодовой мушки. Они показали, что гигантские хромосомы представляют собой нескрученные профазные хромосомы, претерпевшие ряд продольных делений без обычного сопровождающего расщепления ядра цитосомы. В итоге каждая хромосома слюнных желез представляет собой пучок хромосом».

В 1923 г. вышел первый выпуск «Журнала экспериментальной биологии» под редакцией Кольцова (выходил до 1931 г.). В 1932 г. его название было заменено на «Биологический журнал». Со-редактором Кольцова стал Б.П.Токин, а редколлегию расширили за счет И.И.Шмальгаузена, Г.Дж.Мёллера, М.М.Завадовского, А.С.Серебровского и А.А.Заварзина.

Последние статьи

Совсем недавно Кольцов привлёк внимание общих биологов и генетиков к хромосомам типа «ламповых щеток» при оогенезе амфибий. Он опубликовал их подробные исследования, связав их функции с активностью содержащихся в них генов.

В этом он следовал развиваемым им ранее взглядам на природу и функции хромосом.

Две последние статьи Кольцова, посвященные меланофорам, которых он изучал много лет, появились в «Докладах АН СССР» (1940. Т.28. №6).

Научные интересы Кольцова распространялись на многие области, он не был узким специалистом. Но главными его интересами были анализ физиологии наследственности, строение протоплазмы и природа живой материи.

Жена д-ра Кольцова, М.П.Садовникова, его преданный друг и помощник, особенно интересовалась наследованием признаков темпераментов, проводя свои опыты на крысах и применяя объективные тесты. Она трижды публиковала свои работы в США, в «Journal of Comparative Psychology» и в «Journal of Experimental Zoology» в 1923 и 1926 гг. соответственно. После того как большая часть этой статьи о д-ре Кольцове была написана, нижеподписавшийся получил сведения, что скончалась и она. По последним данным, в середине ноября профессор Кольцов и м-м Кольцова поехали на месяц в Ленинград. Профессор Кольцов работал в Национальной библиотеке (Публичной библиотеке им.М.Е.Салтыкова-Щедрина. — Е.Р.), готовя статью «Морфология и химия» к годовщине старейшего московского научного общества — Общества натуралистов (Московское общество испытателей природы. — Е.Р.), намеченного на 2 февраля 1941 г. Внезапно он почувствовал боли в сердце и после четырех мучительных дней скончался 2 декабря 1940 г. М-м Кольцова «не смогла его пережить» и скончалась 15 часов спустя. Их погребение прошло в Москве 6 декабря.

© Перевод и комментарии Е.В.Раменского

Единомыслие

Удивительным образом в Институте биологии развития им.Н.К.Кольцова сохранилась стенная газета, подготовленная сотрудниками Института экспериментальной биологии сразу после скоропостижной смерти основателя института Николая Константиновича Кольцова и его жены, зоопсихолога Марии Полиевктовны Садовниковой-Кольцовой. В газете оказались воспоминания его единомышленников, коллег А.А.Замкова, Д.П.Филатова и В.В.Алехина. В годы Великой Отечественной войны ушли из жизни Филатов и Замков, сразу после войны — Алехин, но их слова о Кольцове, написанные в тяжелую минуту, сохранились.

Я начал работать с Николаем Константиновичем в 1924 г. Это было мое первое знакомство с ним. Меня поразили и пленили в нем необычайный интерес и чуткость ко всему новому в науке. В это время меня интересовал вопрос пере-

садки тканей и проверка работ Воронова по пересадке половых желез. Он охотно предоставил мне все возможности для проведения моих опытов. Обильный подопытный материал животных (баранов, собак и обезьян) и даже больные, нуж-

дающиеся в операции, часто подбирались Н[иколас]К[онстантиновичем]. Я очень дорожил теми ценными и нужными указаниями, которые делал Н.К. при обходах, всегда в очень деликатной форме.

Моя работа по диагностике беременности привела меня к мысли о гравидане. Эта работа и борьба за идею гравиданотерапии давала мне много радостных и горьких минут. Все эти радости и горести переживал Н.К., глубоко веривший в эту идею. За время моего пребывания в Воронеже он старался поддержать мой энтузиазм и мою бодрость духа. Какое теплое и радостное письмо я получил от него по поводу излечения гравиданом жены проф. С.Н.Скадовского. Это был действительно друг.

Постановление правительства об организации лаборатории, а потом Института угрогравиданотерапии Н.К. встретил радостно. За неимением

помещения он временно выделил место для работы при своем институте. В его лице мы имели ценного и искреннего бессменного консультанта во всех вопросах гравиданотерапии. Он не боялся высказывать в печати свое правдивое мнение о гравидане.

Все научные работы «Бюллетеня» нашего института всегда проходили через проверку и оценку Н.К. [Кольцова]. Он участвовал в разработке научных планов института и в их защите в НКЗдраве. Особенно памятна и дорога его пламенная защита на заседании НКЗдрава, на которой решалась судьба института.

В лице Н.К. и его верной жены и помощницы Марии Полиевктовны я всегда находил моральную поддержку. Его светлый образ всегда будет памятен не только его ученикам, но и людям, соприкасавшимся с ним на жизненном пути.

А.А.Замков

Алексей Андреевич Замков (1883—1942) — хирург, работал в отделе экспериментальной хирургии, занимался пересадками различных желез, прежде всего половых, а по предложению Кольцова — ранней диагностикой беременности. Широко поставить эти эксперименты Замкову удалось только благодаря любезному содействию М.Горького, который с большим интересом относился к работам Замкова. В 1929 г. в Кольцовском институте Замков начал применять гравидан на животных и рыбах, но после появившейся 27 марта 1930 г. в газете «Известия» статьи «Против спекуляции в науке» его уволили. Три года он находился в ссылке в Воронеже, из которой по ходатайству Горького возвратился в Москву и с 1938 г. возглавлял Институт угрогравиданотерапии. По воспоминаниям сына ученого, «отец изгнал из дома всех, остались — семья Собинова, Н.П.Ламанова, проф. Кольцов, Н.И. и С.И.Вавиловы, В.А.Веснин». С Замковым и его супругой, скульптором Верой Игнатьевной Мухиной, Кольцов и Садовникова дружили до последних дней. Мухина сделала прекрасный бюст Кольцова (он находится в фондах Третьяковской галереи), копия которого украшает кабинет директора ИБР им.Н.К.Кольцова (а по знаменательным датам ее выносят в конференц-зал института).

В этих воспоминаниях у меня неизменно встает человек лично привлекательный, необыкновенно отзывчивый, готовый всеми силами способствовать делу, которое он считал общепользным. Выдвижение на первый план дела общественно-го — это отличительная черта Николая Константиновича: личные дела никак не удовлетворяли, они не могли заполнить часть его интересов; ему нужно было общее дело, он был общественником по преимуществу.

Первое мое знакомство с Николаем Константиновичем произошло в 1902 г. в Институте сравнительной анатомии. Николай Константинович был магистром и приват-доцентом на кафедре сравнительной анатомии в Московском университете. Он давал мне для работы собранный им материал по развитию черепах, и мы говорили о моей работе. Я тогда же отметил и запомнил в Николае Константиновиче особую деликатность педагога, говорящего с учеником. Он предоставлял мне [возможность] высказываться, доказывать и своим интересом к моим предположениям давал мне то нужное удовлетворение и поощрение, кото-

рого так ждет младший работник от старшего. После этого первого разговора я всегда охотно обращался к Николаю Константиновичу с моими научными делами и неизменно встречал ту же заинтересованность.

Николая Константиновича интересовала не только наука, и он не замыкался в ней. Я помню его с красной ленточкой в петлице в многотысячной толпе демонстрантов, идущей к Бутырской тюрьме. Это демонстрация была первым дуновением грозных событий 1905 г. После 1911 г. Николай Константинович, уйдя из Государственного университета, организовал в Университете Шанявского прекрасную лабораторию, из которой вышло столько его учеников. Придя туда к нему, я нашел его таким же живым, деятельным и оптимистичным, как и в прежние годы, также он мне рассказывал о своих проектах и надеждах. Оптимизм наряду с общественностью был отличительной чертой Николая Константиновича.

С 1924 г. я работаю в Институте, где директором был Николай Константинович. И он, и я успели сослаться. За это время пришлось его за-

стать и в трудные, ответственные для него минуты, и я с особенным удовлетворением могу отметить, что Николай Константинович всегда оставался верен себе, и мое уважение к нему, как к человеку необыкновенно правдивому, на первый план ставящему интересы дела, никогда не было

поколеблено. Смерть Николая Константиновича — тяжелая потеря не только для нас, лично его знавших, но и для науки. Он умер верным принципам человечности, которым был верен всю свою жизнь.

Д.П.Филатов

Дмитрий Петрович Филатов (1876—1943) — гистолог, эмбриолог, заведующий отделом механики развития ИЭБ с 1923 г., один из «талантливой группы старших учеников» Кольцова, который писал: «Филатов — пионер экспериментальной разработки этой научной отрасли в Советском Союзе, считается таковым и за границей. <...> Экспериментальная эмбриология... имеет своей целью путем экспериментального вмешательства изучать законы развития организма из яйца. Д.П. Филатов уже давно составил себе имя в науке тончайшими экспериментами с яйцами и зародышами лягушки, тритонов и аксолотлей. Его опыты, поражающие воображение, имеют своей целью исследовать законы, по которым идет развитие яйца во взрослый организм необычайно сложного строения».

Ясная солнечная Гаспра на южном берегу Крыма. Как любили Гаспру Николай Константинович и Мария Полиевктовна, и вот где завязалась наша дружба. Каждый год, отдыхая в Гаспре в августе-сентябре, мы совершали длинные прогулки или пешком, или на машине. Ходили в Ялту — там пили кофе и возвращались обратно, ходили в горы к подножию Ай-Петри, как весел и бодр был Николай Константинович! Но все это были не только прогулки. Наши разговоры во время пути были преимущественно ботанического содержания. Все растения, которые попадались по дороге, служили предметом нашего внимания. Николай Константинович с огромным интересом воспринимал каждый новый для него ботанический вид, задавая различные вопросы.

По утрам Николай Константинович почти каждый день с большой любовью и тщательностью собирал семена и плоды различных растений, которые он высевал в своем институте в Москве для своих генетических целей.

Как сейчас вижу Николая Константиновича на полянках Гаспры, собирающего семена в белые пакетики или сидящего на земле и роющего в каменистой почве луковицы крымского колыккума, сидящие глубоко в земле. Мария Полиевктовна, как обычно, всегда и всюду сопровождала Николая Константиновича при его прогулках и при всех его работах.

В этом году мы изменили Гаспре и в сентябре вместе поехали в Кисловодск. Опять прогулки, опять ботанические беседы, опять букеты цветов. Но прежнего беззаботного настроения уже не было — болезненное состояние Марии Полиевктовны (у нее ослабело зрение) всех нас очень тревожило — и особенно, конечно, Николая Константиновича. А Мария Полиевктовна не раз говорила, что она не представляет себе жизни без научной работы, вести же научную работу, почти лишившись зрения, было, конечно, невозможно. Однако прекрасная кавказская природа временами создавала прежнее веселое, бодрое настроение.

17 ноября Кольцовы уехали в Ленинград. Накануне отъезда мы целый вечер были вместе, много говорили о Ленинграде. Николай Константинович собирался усиленно работать в ленинградских библиотеках, подготавливаясь к одному предстоящему своему докладу. И Николай Константинович, и Мария Полиевктовна были бодрой и полны мыслей о своих дальнейших работах. Кто мог подумать, что это был последний вечер Кольцовых в Москве.

Дорогие Николай Константинович и Мария Полиевктовна, вы столько лет прожили вместе и так были тесно связаны друг с другом. Это была одна прекрасная, глубокая научная жизнь.

В.В.Алехин

Василий Васильевич Алехин (1882—1946) — геоботаник, автор учебника «География растений», основатель московской научной школы, профессор МГУ. Его работы по степям Курской губернии положили начало особому направлению — степеведению. С Алехиным Николай Константинович и Мария Полиевктовна проводили в последние годы отдых.

© Материалы публикуются с любезного разрешения Н.Д.Озернюка — директора Института биологии развития им.Н.К.Кольцова

Несостоявшийся в СССР VII генетический конгресс

Т.Б.Авруцкая

*Мемориальный кабинет-музей академика Н.И.Вавилова,
Институт общей генетики им.Н.И.Вавилова РАН
Москва*

В 1932 г. на VI Международном генетическом конгрессе в Итаке (США) под председательством выдающегося генетика Т.Г.Моргана было решено провести следующий конгресс в СССР. Вице-президент VI конгресса Н.И.Вавилов писал: «Для того чтобы решить вопрос о месте работы конгресса, был организован международный комитет из представителей 15 стран, наиболее активно работающих в области генетики, под председательством известного норвежского генетика проф. О.Мора. <...> По существующим правилам международных научных объединений президент запросил мнение всех членов, представляющих отдельные страны. Все единогласно вотировали за созыв конгресса в СССР, тем самым подчеркивая интерес к советской науке и к советским достижениям... Мировые конгрессы, особенно по таким ведущим разделам науки, как генетика, являются показателем культурного уровня страны. Мировой конгресс — крупное событие, редко повторяющееся в истории страны. <...> К этому времени мы должны опубликовать на иностранных языках результаты наших исследований»*.

Решением Политбюро от 2 августа 1936 г. «Академии наук было разрешено созвать в СССР осенью 1937 г. VII Международ-

ный генетический конгресс. Его основной задачей поставили всестороннее обсуждение новейших и наиболее актуальных проблем современной генетики в связи с вопросами эволюции видов и практикой с.х.»**. В оргкомитет конгресса вошли: вице-председатели В.Л.Комаров и Н.И.Вавилов, академики Н.П.Горбунов, Т.Д.Лысенко, Б.А.Келлер, Н.К.Кольцов, А.С.Серебровский, профессора Г.Д.Карпеченко, Г.Г.Меллер, М.С.Навашин. Председателем оргкомитета был избран А.И.Муралов (президент ВАСХНИЛ им.В.И.Ленина, к тому времени заменивший смещенного с этой должности Н.И.Вавилова), генеральным секретарем — С.Г.Левит.

Проведение VII конгресса было намечено на 23–30 августа 1937 г. в Москве. Предполагалось, что на его открытии в Большом зале Московской консерватории с докладами выступят президент Постоянного международного оргкомитета О.Мор (Норвегия), почетный президент Т.Г.Морган (США) и вице-председатель Н.И.Вавилов.

Научная программа включала шесть разделов:

- проблема эволюции в свете генетических исследований,
- генетика и селекция растений,
- генетика и селекция животных,

— проблема гена, мутаций и структурных основ наследственности,

— отдаленная гибридизация и полиплоидия,

— генетика человека и расовые теории.

Было решено издать сборник статей, освещающий работу и достижения генетических и селекционных учреждений Советского Союза на двух языках — русском и английском. В нем должны были найти отражение работы в области генетики, селекции и гибридизации растений и животных, а также вопросы общей и медицинской генетики. Предполагалось также показать достижения за 1932–1936 гг. — за время, прошедшее с VI конгресса.

В адрес генетических и селекционных учреждений было разослано информационное письмо о подготовке сборника, подписанное Левитом. В письме говорилось о задачах сборника: «во-первых, ознакомить советских и иностранных специалистов с достижениями генетики и селекции в СССР, во-вторых, дать информационно-справочный материал по генетической и селекционной работе в СССР»***. Сборник намечалось раздать всем делегатам в виде подарка.

Однако конгресс сначала «перенесли в связи с неподготовленностью», а потом и вовсе запретили. VII конгресс прошел в 1939 г. в Эдинбурге, без участия ведущих советских генетиков.

* Известия. 29 марта 1936 г.

** Академия наук в решениях Политбюро ЦК РКП(б)—ВКП(б)—КПСС. 1922–1952 / Сост. В.Д.Есаков. М., 2000. С.203–206.

*** АРАН. Ф.803. Оп.1. Л.3.

В Архиве РАН, в фондах Института генетики АН СССР, возглавляемого Н.И.Вавиловым, сохранились папки со статьями, присланными из различных учреждений, занимающихся проблемами генетики и селекции,

в Оргкомитет. Среди них обнаружена статья директора Института экспериментальной биологии Наркомздрава Н.К.Кольцова, в которой показан широкий спектр работ по генетике и селекции со дня основания инсти-

тута до 1936 г. Статья дополнена обширным списком публикаций Кольцова и его сотрудников (в данной публикации не приводится), значительная часть которых была напечатана в иностранных журналах. ■

Работа в области генетики Института экспериментальной биологии в Москве*

Н.К.Кольцов

Институт Экспериментальной Биологии основан в августе 1917 г. Обществом Московского Научного Института и в 1919 г. включен в систему научно-исследовательских учреждений Наркомздрава, в которой и продолжает оставаться до настоящего времени. С самого основания института его директором состоит Н.К.Кольцов.

До времени основания ИЭБ в России не было ни одного самостоятельного исследовательского института по биологии, и ни в одной высшей школе не читался курс генетики в качестве самостоятельного предмета. Только на селекционных агрономических станциях в некоторых случаях в основу селекции сельскохозяйственных растений ставились достижения генетической науки.

Поэтому естественно, что при основании института большое внимание было уделено научно-исследовательской работе по генетике, и при том преимущественно генетике животных. С самого начала собственно генетическим проблемам было отведено два отдела: общей генетики и генетики человека. Но и другие отделы института, которые по плану должны были охватить все основные проблемы общей биологии, были в большей или меньшей степени связаны с генетикой.

Отдел цитологический в числе своих тем имел изучение структуры хромосом и хромосомных комплексов. Отдел механики развития по существу тесно связан с феногенетикой. Наличие физико-химической лаборатории позволяло рассуждать, что могут быть установлены связи с биохимией, столь еще слабые до сих пор в генетической науке.



На Аниковской генетической станции. П.И.Живаго, Д.Д.Ромашов, Г.Мёллер, М.А.Гептнер, Н.С.Серебровский, Е.М.Вермель.

Вообще основной задачей Института экспериментальной биологии было установление связей между отдельными областями биологической науки и работа в промежуточных областях.

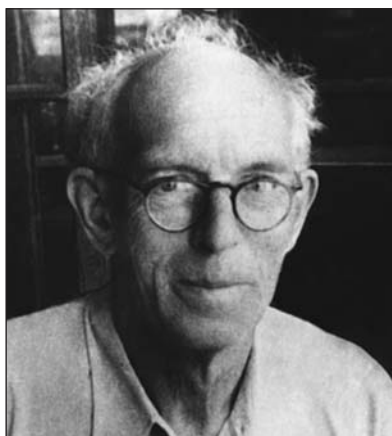
Деятельность ИЭБ за первые годы его существования была подробно описана в докладе Н.К.Кольцова американскому съезду естествоиспытателей в Цинцинати в 1923 г., напечатанном в журнале «Science»; в докладе на первом итальянском генетическом конгрессе в Милане (1924), позднее — на неделе русской науки в Берлине в 1927 г. и на лекции, прочитанной в Сорбонне,

* Авторизованная машинопись, подлинник. Подпись Н.Кольцов (фиолетовые чернила). Архив РАН. Ф.201. Оп.3. Д.44. Л.46-62.

по приглашению французского общества культурной связи с русской наукой в 1929 г.

Нашими первыми генетическими объектами были лабораторные млекопитающие (морская свинка, кролик, мышь и крыса), а также куры и голуби. Для изучения генетики сельскохозяйственных животных при институте еще в 1919 г. была организована под Москвой Аниковская генетическая станция. При поддержке Академии наук и Наркомзема РСФСР в течение последующих десяти лет эта генетическая станция непрерывно развивалась и стала центром исследовательской работы по генетике сельскохозяйственных животных в Союзе и центром пропаганды внедрения генетических достижений в животноводство.

Когда в 1930 г. был основан Всесоюзный институт животноводства, наша станция вместе с накопленным ею инвентарем и сотрудниками вошла в состав этого института как отдел генетики и селекции сельскохозяйственных животных. За время своего самостоятельного существования с Институтом экспериментальной биологии генетическая станция опубликовала ряд трудов, прежде всего большую монографию по генетике курицы. А.С.Серебровский и С.Г.Петров, изучив взаимоотношения между различными, частью новыми, генами курицы, впервые обнаружили группы сцепления не только в половой хромосоме, но и в аутосомах: они пришли к заключению, что кроссинговер происходит в обоих полах. Изучая «генофонд» кур в различных географических областях Советского Союза, А.С.Серебровский пытался выяснить историю распространения домашней курицы в пределах Союза. О.А.Иванова, применяя идею А.С.Серебровского к крупному рогатому скоту, у которого она изучала главным образом генетику масти, пыталась показать, что и здесь, пользуясь этим методом, можно наметить пути исторического расселения на основе изменения генного состава стад. И.В.Гаркави приступил к разработке метода селекции крупного рогатого скота по молочности и разобрал имевшиеся в русской технической литературе старые биометрические, частью рукописные, данные по обследо-



Борис Николаевич Васин (1897—1965), зоолог, селекционер, ученик Кольцова и Серебровского, под руководством которого работал на Аниковской центральной генетической станции с овцами.



Вера Николаевна Шредер (1897—1966), экспериментальный гидробиолог. Занималась вопросами регуляции пола и применением физико-химических методов в гидробиологии.

ванию распространенных в России пород крупного рогатого скота. Б.Н.Васин изучал генетику окраски и шерстного покрова у овец, используя большие стада на Северном Кавказе.

Особое место в работе института и связанной с ним станции занимало в это время изучение наследственных химических свойств крови лабораторных и домашних животных. С.С.Елизарова установила наличие среди морских свинок трех наследственных групп по содержанию в крови каталазы. Н.Г.Савич нашла такие же группы по каталазе у различных пород кур и наметила групповые особенности у разных пород крупного рогатого скота. М.С.Авдеева вместе с сотрудниками организовала большую работу по изучению различных химических и физико-химических особенностей крови у коров разных пород, связав это обследование крови с химической характеристикой молока и используя эти данные для генетических выводов.

Институт экспериментальной биологии первым в нашем Союзе поставил работы по изучению гемоагглютинации в различных группах населения (исследования М.С.Авдеевой и М.В.Грицевич).

В физико-химическом отделе проблема гемоагглютинации была изучена также и с биологической стороны. В.Н.Шредер показала, что агглютинины извлекаются из сыворотки крови вместе с фракцией евглютининов, сохраняя свои групповые свойства по отношению к соответствующим эритроцитам. Из последних была извлечена, очищена и высушена липоидная фракция, в которой были обнаружены агглютиногены, причем оказалось, что агглютиногены разных групп относятся к лицитиноподобным веществам, отличающимся друг от друга йодными числами своих жирных кислот. Таким образом, было выяснено, что групповая агглютинация человека, генетика которой уже изучена достаточно полно, определяется двумя категориями химических веществ, очевидно, передающихся по наследству в известных локусах хромосом.

На генетической станции изучалась также наследственная гемоагглютинация у домашних животных (лошади, куры).

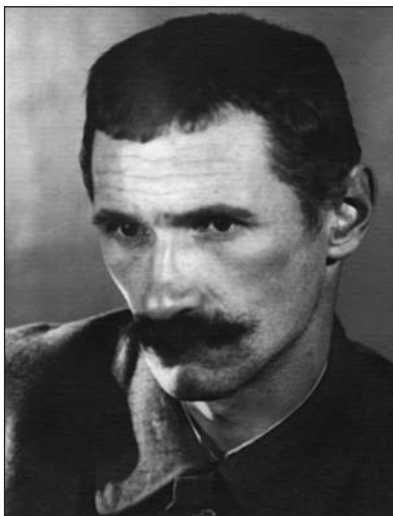
Был еще один организм, генетику которого мы не могли обойти на генетической станции и в самом институте: тутовый шелкопряд.

П.А.Косминский, работавший в институте в течение ряда лет по интересам и гинандроморфам непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*), поставил также (частью на генетической станции института, частью в Москве, а позднее на шелководной станции в Кутаиси) широкие опыты по генетике тутового шелкопряда (*Bombyx mori*), для ускорения которых ему удавалось получать до четырех поколений в год. Так как тутовый шелкопряд является единственным в своем роде примером сельскохозяйственных животных для проведения интенсивной генетической работы, то, естественно, мы обратили на него большое внимание.

В настоящее время по этому объекту ведется обширная генетико-селекционная работа во всех шелководных центрах Союза (Ташкент, Тифлис, Украина), причем во главе этой работы повсюду стоят бывшие сотрудники Института экспериментальной биологии (П.А.Косминский, Н.К.Беляев, Б.А.Астауров, В.П.Эфроимсон).

Вообще целый ряд ведущих научных работников в области приложения генетики к животноводству прошел исследовательскую школу в ИЭБ или на генетической станции.

Пропаганда генетических методов среди животноводов являлась существенной задачей инсти-



Дмитрий Дмитриевич Ромашов (1899—1963), генетик, один из самых талантливых учеников Кольцова и Четверикова, вместе с Н.П.Дубининым и А.Н.Колмогоровым создатель теории генетико-автоматических процессов.

тута и его станции с самого их основания.

Одним из первых наших генетических объектов была также дрозофила, но сначала только *Drosophila funebris*, встречающаяся под Москвой.

Еще в 1921 г. я предложил молодому зоологу Д.Д.Ромашову тему исследовательской работы по искусственному вызыванию мутаций рентгеновскими лучами. Но генетика *D.funebris* была в то время еще так слабо разработана, что мы, конечно, не могли получить вполне определенных результатов. Лишь год спустя профессор Г.Меллер, приехавший из Соединенных Штатов и ставший большим другом нашего института, привез нам ряд полученных в Америке мутаций *D.melanogaster*. С этого времени изучение генетики дрозофилы прочно вошло в план работ нашего института.

Возникла московская школа генетиков, специализирующихся на дрозофиле: С.С.Четвериков, А.С.Серебровский, Н.В.Тимофеев-Ресовский, Д.Д.Ромашов, Н.К.Беляев, Б.А.Астауров, А.Н.Промптов, П.Ф.Рокицкий, Е.И.Балкашина, С.М.Гершензон, В.В.Сахаров, Н.П.Дубинин, Г.Г.Фризен, В.П.Эфроимсон, Л.В.Ферри, Б.Н.Сидоров, Н.Н.Соколов и др.

Конечно, нам приходилось сначала догонять наших американских коллег, опередивших нас в работе по дрозофиле на 10—15 лет, и мы старались прежде всего не отставать от них, применяя все новейшие методы исследования. Методика вызывания мутаций рентгеновскими лучами, к которой, как указано выше, мы были уже подготовлены, была использована нами немедленно после ее публикации Г.Меллером. Опыты Р.Гольдшмидта и В.Иолоса по влиянию температуры на мутационный процесс были подтверждены едва ли не впервые в нашем институте (П.Ф.Рокицкий). Новым было, может быть, то внимание, которое уделялось «малым мутациям» с неполным проявлением и варьирующим выражением (работы Тимофеева-Ресовского, монография Ромашова и Балкашиной по *D.funebris* и др.); учение С.С.Четверикова о «генотипической среде», влияющей на фенотипическое проявление отдельных генов. Новым было также предпринятое С.С.Четвериковым и группой его сотрудников исследование наследования и распространения мутаций в природных популяциях дрозофилы. В своем докладе на V генетическом конгрессе в Берлине С.С.Четвериков привел данные о засорении естественной популяции *D.melanogaster* в Геленджике



Сотрудники Института экспериментальной биологии. Слева направо: Е.И.Балкашина, Н.К.Беляев, П.Ф.Рокицкий, С.М.Гершензон.

и на основе этих данных развил представление о значении мутаций в эволюции организмов. Наконец, большое внимание уделялось также феногенетике (работы Б.А.Астаурова по мутации *tetraptera*; Е.И.Балкашиной по мутации *aristopedia*; П.Ф.Рокицкого по полям воздействия щетиночных генов).

С самого основания института был организован особый отдел по генетике человека, или евгенический отдел, заведующим которого несколько лет состоит В.В.Бунак. Здесь проведены работы по спектральной окраске волос человека, по генетике различных наследственных заболеваний, как глухонмота и заикание (Г.В.Соболева), установлены генетические моменты в распространении эндемического зоба (В.В.Сахаров), впервые в нашем Союзе поставлены генетические изучения 100 пар московских близнецов (В.В.Бунак и Г.В.Соболева).

Основано Русское евгеническое общество, и в течение семи лет издавался под редакцией Н.К.Кольцова «Русский евгенический журнал».

Первые десять лет после основания Института экспериментальной биологии НКЗ был почти единственным научно-исследовательским учреждением, в котором велась экспериментальная работа по генетике животных; лишь в Ленинграде при Комиссии естественных производительных сил Академии наук начал работу в том же направлении Ю.А.Филиппенко, который в 1920 г. был связан с нашим институтом. Но мало-помалу экспериментальная работа по генетике животных началась и при университетских кафедрах, и в биологических институтах, которые за последнее десятилетие один за другим возникали в различных городах Союза. В связи с этим Институт экспериментальной биологии передал свои проблемы по антропогенетике Медико-биологическому (ныне Медико-генетическому) институту, а проблемы по генетике сельскохозяйственных животных — Институту животноводства.

После такой передачи институт сохранил за собой глав-



Николай Константинович Беляев (1899—1937), талантливый ученик Кольцова и Четверикова, работал в области эволюционной феногенетики, цитологии и селекции тутового шелкопряда.

При таком представлении не приходится говорить о полной независимости генов друг от друга, и, наоборот, весьма вероятной представляется зависимость гена от его соседей, от положения в геномной молекуле. Открытый Стертевантом «эффект положения» представлялся сначала явлением исключительным, обнаруживающимся лишь в оригинальных особенностях гена *bar* у *D.melanogaster*.

В нашем институте собрано большое количество фактов, доказывающих, что это не исключение, а, скорее, общее правило.

Сотрудники института, работающие под руководством Н.П.Дубинина (Н.Н.Соколов, Г.Г.Тиняков, В.В.Сахаров, Б.И.Сидоров, Е.Н.Волотов, С.Ю.Гольдат, И.А.Рапопорт, В.В.Хвостова), подробно исследовали как генетическим, так и цитологическим методами эффект положения генов: *bar*, *cubitus*, *interruptus*, *mottled*, *plum*, *hairy*, *xasta*, *fobbed*, *white*, *yellow*, *achaete*, *scute*.

Изменчивость гена *scute* была изучена у нас особенно подробно. Первоначально Н.П.Дубинин на примере этого гена развил свою теорию «ступенчатого аллеломорфизма», с помощью которой он пытался подойти пу-



Елизавета Ивановна Балкашина (1899—1981), ученица Четверикова, автор теоретических исследований по генетике дрозофилы и практических работ в области рыбоводства.

тем генетического анализа к проблеме внутренней структуры гена. За последнее время удалось получить в результате рентгенизации свыше ста различных видоизменений гена *scute*, из которых многие являются, по-видимому, настоящими аллеломорфами нормального *scute*, но большая часть оказалась результатом эффекта положения в связи с транслокациями или инверсиями.

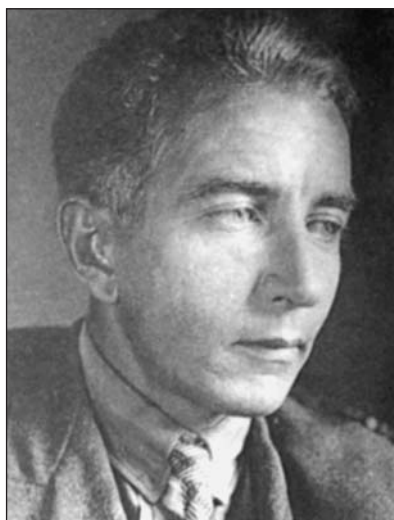
Сильно использован для изучения эффекта положения ген четвертой хромосомы (*cubitus interruptus*), открытый в институте, причем у нас впервые Г.Г.Тиняковым было показано, что и в четвертой хромосоме *D.melanogaster* может иметь место кроссинговер.

Для теоретического объяснения эффекта положения достаточно допустить, что ген при развитии организма воздействует на протоплазму, а может быть даже прямо выходит в протоплазму не в одиночку, а совместно с другими генами.

Все эти генетические эксперименты велись с широким применением метода микроскопического изучения хромосом слюнных желез дрозофилы. Наряду с разъяснением общего плана этих оригинальных структур (Н.К.Кольцов) следует отметить ряд специальных работ по структуре хромосомных комплексов в слюнных железах у отдельных видов: *D.funebris*, *D.sulcata*, *D.hydei*, *D.repleta* (С.Л.Фролова, Г.Г.Тиняков). Для этих видов опубликованы особые карты хромосом, разработанные по типу карты Бриджеса для *D.melanogaster*, причем обращено особое внимание на структуру инертных частей и кинетических телец.

При получении транслокаций между различными хромосомами дрозофилы при воздействии рентгеновских лучей установлено, что они всегда бывают взаимными с двумя одновременными разрывами и, по всей вероятности, происходят в результате одного удара в узел, в котором случайно сходятся различные хромосомы.

В нашем институте работами Г.Г.Фризена установлено долгое время отрицавшееся спорадическое явление кроссинговера



Владимир Владимирович Сахаров (1908—1980), ученик Кольцова. Первым начал работать с различными химическими мутагенами; после запрета генетики продолжал вести генетические семинары.

хромосом у самцов, причем добыты данные, показывающие, что кроссинговер может происходить не только на ранних стадиях мейоза, но, по всей вероятности, также и в сперматогониях.

В качестве факторов, вызывающих мутацию генов, за последние годы наряду с рентгеновскими лучами нами изучалось особенно воздействие на яйца дрозофилы химических веществ: йода и различных солей тяжелых металлов.

В.В.Сахарову и ряду его учеников удалось показать, что во многих случаях под влиянием химических факторов действительно наблюдается повышение процента точечных мутаций по сравнению с контролем, но хромосомных аберраций пока не обнаружено. Последние исключительно редки также в результате воздействия радием или повышенной температурой.

В поисках естественного фактора, который мог бы объяснить наличие хромосомных аберраций в природных популяциях дрозофилы, мы проверяли возможную роль космических лучей. Во время полета в стратосферу советского стратостата «СССР-бис» 26 июня 1935 г. были взяты в отдельную кабину сосуда с дрозофилой. Но генетический анализ, проведенный Г.Г.Фризеном, не обнаружил повышения процента мутаций по сравнению с контролем.

Возможно, культуры оставались в стратосфере слишком короткое время. Стратостат достиг уровня 16 000 м, но находился только 2 ч в условиях интенсивного космического облучения, превосходящего в сто раз интенсивность его на поверхности Земли.

Проблеме фенотипики дрозофилы посвящены за последние годы эксперименты Г.Г.Фризена по вызыванию ненаследственных морфозов действием рентгеновских лучей на различные стадии развития личинки. Удалось установить, что при таком воздействии на строго определенные стадии вызываются такие определенные морфозы у развивающихся из этих личинок мух. При этом ненаследственные рентгеноморфозы соответствуют по фенотипу тем



Софья Леонидовна Фролова (1884—1951), цитолог, цитогенетик, ученица Кольцова еще с Высших женских курсов, в Ташкенте помогала в работе Астаурову.



Комната, где работали дрозофилисты.

наследственным изменениям, которые определяются известными генами (растопыренные или опущенные крылья, грубые глаза и др.). Подобные же морфозы могут быть вызваны также и кратковременным воздействием сублетальных доз ультракоротких волн, влияние которых сводится, по-видимому, к повышению температуры в тканях.

Работы Фризена проводились совершенно независимо от экспериментов Р.Гольдшмидта по вызыванию «фенокопий» более или менее продолжительным (многочасовым) воздействием повышенной температуры и отличались тем, что воздействие Х-лучей и ультракоротких волн можно сконцентрировать в очень короткий период — минуты и секунды — и точнее приурочить к определенным стадиям развития. Но общие результаты оказались очень близкими: большинство рентгеноморфозов Фризена почти совпадают с температурными фенокопиями Гольдшмидта. Можно заключить, что разные раздражения, падающие на определенную стадию развития, вызывают одинаковый эффект, сходный с тем, который на той же стадии может определяться мутировавшим геном.

При настоящем уровне наших методов генетического и цитологического анализа оказалось возможным поставить задачу искусственного создания новых видов, т.е. таких рас, которые не могли

бы давать плодovитого потомства при скрещивании с нормальными особями, причем внешние морфологические особенности при таком искусственном видообразовании могли бы и не обнаружиться.

Ведь показала же С.Л.Фролова, что американская и европейская *D.obscura*, почти неотличимые по внешним признакам (систематики — Dude, 1936 — до сих пор их относят к одному виду), на самом деле являются разными, не скрещивающимися между собой видами, различающимися резко по своему хромосомному аппарату.

В настоящее время американские генетики вопреки систематикам называют *D.obscura* другим именем: *D.pseudo obscura* Frolova.

Известно, что виды дрозофилы в большинстве случаев отличаются друг от друга числом хромосом и формой индивидуальной хромосомы. В какой мере эти особенности являются результатом или причиной видообразования?

Когда Н.П.Дубинин поставил своей целью увеличить или уменьшить число хромосом у *D.melanogaster* экспериментальным путем, то эта цель могла быть достигнута введением гиперплодии какого-нибудь куска хромосомы. Но уже предварительные опыты показали, что наличие гиперплодии даже по очень небольшому активному участку хромосомы в гомозиготном состоянии ведет по большей части к летальности: точно так же гибельна

и сколько-нибудь значительная гипоплодия. Поэтому была поставлена другая задача: сохранив неизменным активный генный состав, перераспределить его на три или пять пар хромосом. Н.П.Дубинин воспользовался для этой цели преднамеренно отобранными для этих опытов рентгеновскими транслокациями на освобожденные генетические тельца больших отрезков хромосом и после длительной распадавшейся на ряд фаз работы получил желаемые расы с тремя и пятью парами хромосом. По внешности эти расы, не имея неизменного генетического состава, не отличались от нормальных *D.melanogaster*, но, по всей видимости, размножение их гибридов с 4-хромосомными формами должно быть несколько затруднено вследствие сложности мейоза.

С другой стороны, Б.Ф.Кожевников задался целью получить новую расу дрозофил, не изменяя ни их фенотипа, ни числа хромосом, но введя такие транслокации и инверсии, которые, не нарушая размножаемости в пределах расы, устраняли бы



Лев Вячеславович Ферри (1906—1944), генетик, участвовал в работе Серебровского по делимости генов, занимался вопросами геногеографии, генетикой сельскохозяйственных животных и радиационной генетикой.

плодовитость с нормальными мухами. Этой цели он достиг почти в полной мере: самцы новой *D.artificialis* дают потомство с самками только той же расы, а самки этой расы при скрещивании с нормальными самцами дают ничтожное по размерам потомство, вследствие того что не удалось в полной мере запретить кроссинговер большой инверсией.

Если бы тысячи лет тому назад в природе возникла одна из этих трех рас, то она оставалась бы в большей или меньшей степени изолирована от общей популяции *D.melanogaster*. Весьма вероятно, что за этот период изолированной эволюции в ней накопилось бы много новых мутаций и хромосомных aberrаций и она дала бы действительно новый вид, отличающийся и по своему фенотипу.

Проблема эволюционного процесса в природных популяциях дрозофилы, поставленная десять лет тому назад С.С.Четвериковым, за последние годы энергично разрабатывалась Н.П.Дубининым и Д.Д.Ромашовым. Накопился огромный материал по генетическому анализу природных популяций дрозофилы: в Крыму, на Кавказе и в различных областях среднеазиатских республик нашего Союза.

Все они оказались засоренными теми или иными мутациями, в некоторых случаях специфически характеризовавшими определенные районы. За последние два года популяции анализировались Дубининым, Соколовым и Тиняковым не только генетическим, но и цитологическим методом: путем изучения на месте слюнных желез у личинок. Оказалось, что и хромосомные aberrации, в частности инверсии, широко распространены в природе, причем определенные районы нередко характеризуются распространением определенных инверсий. За одну осень 1936 г. были подвергнуты анализу мухи и личинки, взятые непосредственно из природы в 17 районах Советского Союза. Процент зараженности различных популяций инверсиями колебался от 0.1 до 33%.

Для объяснения того, каким образом в природных популяциях даже при отсутствии интенсивного отбора может возникать столь высокая засоренность мутациями и инверсиями, Н.П.Дубинин и Д.Д.Ромашов предложили свою теорию «генетико-автоматических процессов». У мух и ряда других организмов ежегодно происходит резкая пульсация качества особей: из размножившихся в огромном числе в благоприятное время года особей на зиму остаются лишь немногие оплодотво-



С.С.Четвериков, Н.И.Шапино, Б.Н.Сидоров, Л.В.Ферри, ?, В.Н.Шредер (фото обрезано).

ренные самки с их случайно отобранными генотипами. В течение короткого времени они дают начало крупным более или менее инбредным популяциям, остающимся некоторое время изолированными от других популяций. Таким образом, некоторые мутировавшие гены и инверсии могут успеть размножиться и достичь до такого процента в остающейся почти изолированной популяции, что могут быть подхвачены естественным отбором. Этой теории «генетико-автоматических процессов» авторы дают математическое обоснование.

Конечно, изучение генетики дрозофилы дает возможность все глубже проникать в закономерности изменчивости и наследственности. Но, с другой стороны, было бы слишком неосторожным широко обобщать закономерности, полученные на одном объекте. Поэтому естественно, что наряду с дрозофилой в Институте экспериментальной биологии поставлено генетическое изучение и других объектов. Из растительных объектов под руководством И.Н.Свешниковой изучается генетика вики. Ею (совместно с Беликовой) проведено цитогенетическое обследование свыше 30 различных видов вики и составлен по дихотомической системе определитель видов вики по кариотипам: распределение кариотипов по крупным видовым группам оказалось совпадающим с распределением видов вики по принятым в обычной систематике фенотипическим особенностям. Получены различные плодовые гибриды, в том числе тетраплоид и гиперплоиды.

Большое количество вызванных рентгенизацией и другими факторами мутаций позволяет приступить к составлению карты по распределению генов по хромосомам. Некоторые из полученных в экспериментах новых форм позволяют рассчитывать на практическое значение. Из теоретических выводов можно подчеркнуть наличие при межвидовой гибридизации не только положительного, но и отрицательного гетерозиса.

В 1933 г. при институте под руководством скончавшегося через два года Г.В.Эпштейна организовано специальное отделение по генетике простистов (т.е. как Protozoa, так и Protophyta, в частности бактерий). Л.С.Пешковской опубликованы исследования по кариологии различных видов инфузорий (*Climacostomum*, *Paramecium*, *Euplotes* и др.). Несмотря на многочисленность работ по этому вопросу, здесь все же очень многое остается неясным. Индивидуальные хромосомы известны и поддаются подсчету лишь у немногих видов



Петр Иванович Живаго (1883—1948), ученик и сотрудник Кольцова еще по Университету Шанявского, цитолог и кариолог. Работал с хромосомами разных видов дрозофил и тутового шелкопряда.

(*Climacostomum*), и то преимущественно при мейотических делениях. Для *Paramecium* самое понятие «хромосома» остается неясным — многочисленные хромосомы трудно обособляются от нитей веретена. Применение окраски по Фельгену позволяет установить наличие тимонуклеиновой кислоты, однако последняя, конечно, не может быть отождествлена с хромосомами, и присутствие большого количества окрашиваемых зернышек приводило часто в заблуждение исследователей, принимавших эти зернышки за хромосомы. Это, скорее, хромомеры, связанные между собой неокрашивающейся геномной. На удачных объектах видно, что число хромосом постоянно и при мейозе претерпевает редукцию. В образовании макронуклеуса принимает участие обычно не-

сколько ядер, и в каждом из них хромосомы усиленно размножаются: зрелый макронуклеус представляет собой смесь бесчисленных размножающихся непрерывно хромосом и поэтому может делиться амитотически, не теряя своих наследственных свойств.

В.И.Олифан изучала изменчивость в чистых клонах парамеция при длительном воздействии



Борис Львович Астауров (1904—1974) — ученик Кольцова, продолживший работы учителя по изучению партеногенеза и получивший блестящие результаты по регуляции пола у тутового шелкопряда. В 1967 г. возглавил Институт биологии развития, который принял эстафету Института экспериментальной биологии Кольцова.



Сотрудники Института экспериментальной биологии, 1927—1928 гг. Слева направо в первом ряду: Н.В.Попов, С.С.Елизарова, В.Н.Шредер, С.Н.Скадовский, Н.К.Кольцов, И.Г.Коган, В.Н.Лебедев; во втором ряду: Р.Е.Беккер, Г.Г.Винберг, Т.Я.Яценко, С.М.Гершензон, В.И.Олифан, А.П.Щербаков, С.Л.Фролова, А.И.Четверикова, Л.С.Пешковская, В.В.Сахаров, Г.В.Соболева, Н.С.Кольцова, А.Н.Промптов, Н.К.Беляев, ?, Н.Н.Кочетов; в третьем ряду: М.П.Садовникова-Кольцова, Г.И.Роскин, В.Г.Савич, П.Ф.Рокицкий, Н.С.Лебедева, С.А.Шейнис, С.С.Четвериков, Е.А.Балкашина, М.Г.Лобачева, ?, П.А.Косминский, Б.Л.Астауров.

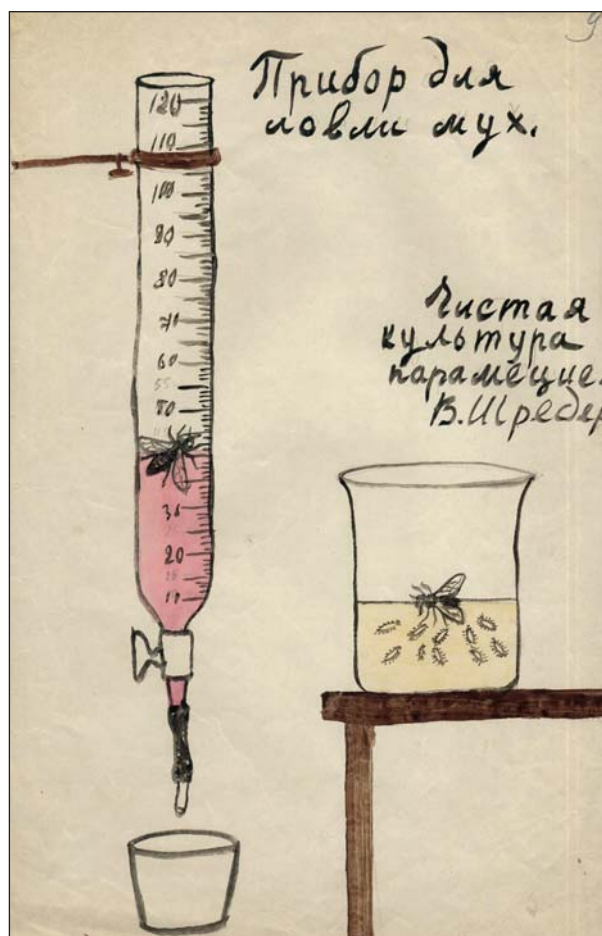
разных температур, причем изменения определялись главным образом темпом размножения. Отсутствие в клоне конъюгации не позволило выявить, имеются ли при этом наряду с фенотипическими также и наследственные изменения.

Что касается бактерий (работы Г.В.Эпштейна, М.А.Пешкова, Е.Д.Равич-Биргер и др.), то прежде всего поиски были направлены на наличие ядра. У ряда бактерий (туберкулезной палочки, сарцины, *Achromobacter epsteinii* и др.) были описаны на некоторых стадиях хорошо окрашивающиеся по Фельгену образования внутри клетки, которые не могут быть смешаны с волютиновыми и другими зернами. Было также обращено внимание на строение и размножение колоний бактерий, напоминающих по своей структуре, распределению на слои и по дифференцировке этих слоев многоклеточные организмы. Для ряда бактерий установлены циклы развития: смена мельчайших форм гигантскими, которые в дальнейшем снова распадаются — делятся и почкуются, возвращаясь к исходным формам. Мы здесь имеем не засорение культуры разными видами бактерий, а действительную смену поколений, удостоверенную кинематографическими замедленными снимками (М.А.Пешков).

Наряду с этой фенотипической изменчивостью установлена и мутационная наследственная изменчивость. Е.Д.Биргер в своей работе о биологических законах изменчивости бактерий особенно подчеркивает роль естественного отбора в колониях непрерывно мутирующих в немногих направлениях индивидуальных бактерий.

Сотрудницей института М.П.Садовниковой-Кольцовой опубликована серия работ по генетике темперамента крыс. В результате десятилетних опытов путем гибридизации диких и лабораторных крыс установлена широкая изменчивость активности, измеренной по методу колеса Гринмана и по работе в лабиринтах. Изучено влияние на темперамент возраста и половых периодов. Выведены активные и малоактивные штаммы при очень резком различии активности между дикими и лабораторными крысами. Через опыты проведено свыше 2000 крыс, связанных между собой точно установленными родственными связями.

П.И.Живаго, заведовавший в течение ряда лет цитологическим отделом, установил кариотипы нескольких видов птиц, млекопитающих. Сотрудниками института Н.Н.Соколовым, И.А.Трофимовым и Г.Г.Тиняковым исследованы кариотипы различных представителей семейства Gallinaceae:



Рисунки, находящиеся в архиве Кольцова. Хотя авторы этих дружеских шаржев пока не установлены, очевидно, что они сделаны сотрудниками института. По словам Астаурова, «Николай Константинович организовал внутреннюю жизнь института столь совершенно, так умел воодушевить всех своим примером, окрылить духом живого научного творчества, что все сотрудники горячо любили свой институт, почитали для себя счастьем и честью в нем работать».

домашней курицы, индейки, павлина, различных фазанов. Авторам удалось установить индивидуальные особенности шести-семи крупнейших хромосом курицы и найти соответствующие хромосомы в кариотипах других видов, причем оказывается, что в видовой эволюции кариотипа имели мес-

то транслокации и инверсии. Установлено, что не первая по величине, а пятая пара являются у курицы половыми хромосомами. Большое число мелких хромосом не поддаются учету.

Тутовый шелкопряд из всех животных, имеющих отношение к сельскому хозяйству, наиболее

легко поддается генетическому анализу. Поэтому работа с ним не прерывалась, и, как уже отмечено ранее, все руководящие должности в исследовательских институтах по генетике и селекции тутового шелкопряда до последнего времени заняты бывшими сотрудниками института, а общее руководство их работами Академией сельскохозяйственных наук им. В.И. Ленина поручено члену академии, директору Института экспериментальной биологии Н.К. Кольцову. За последние годы в этой области удалось добиться заметных успехов. Н.К. Беляевым, П.А. Косминским, В.П. Эфроимсоном и Б.Л. Астауровым опубликован ряд новых экспериментальных работ по генетике; путем рентгенизации получено большое количество летальных генов, установлено значительное заражение нескольких рас летальными и полуметальными. Из этих данных сделан практический вывод о вредном действии инбридинга в шелководстве, в результате чего советское шелководство постепенно переводится на выкормку гибридной грены.

Еще в 1931 г. Н.К. Кольцовым было опубликовано его исследование по искусственному партеногенезу тутового шелкопряда и разработан метод активации неоплодотворенной грены, прежде всего повышенной температурой, а затем крепкими растворами различных химических веществ (йод, формол, марганцовокислый калий и др.). Б.Л. Астауров в течение пяти лет продолжал эту работу и значительно усовершенствовал методику активации повышенной температурой.

В результате он получил уже много сотен тысяч половозрелых бабочек, и притом исключительно самок, в точности повторяющих гетерозиготный генотип матери. Получено уже до четырех партеногенетических поколений. Таким образом, удается закрепить и размножить желательный генотип самки, что, конечно, открывает широкие возможности для селекции. Цитологическое исследование, проведенное в ИЭБ, подтверждает, что при активизации по методу Б.Л. Астаурова не происходит редукционного деления, как это можно было заключить и по генетическим данным.

В 1936 г. Б.Л. Астауров, уже возвратившись на работу в ИЭБ, провел новый эксперимент, казавшийся сначала очень рискованным. Он задался целью получить в потомстве исключительно самцов путем андрогенеза и воспользовался для этой цели методом, разработанным Гертвигами для яиц

амфибий: он разрушал яйцевые ядра, подвергая самок сильной рентгенизации, а затем спаривал таких самок с нормальными самцами. В опытах Гертвигов начавшие развиваться яйца амфибий при этом вскоре все погибали, а в опытах Астаурова некоторый процент яиц развивался и давал половозрелых самцов отцовского генотипа. Это первый и пока единственный случай, по крайней мере у животных, когда путем андрогенеза были получены половозрелые и способные размножаться организмы. Таким образом, мы можем заключить, что в руках шелководов имеется в настоящее время методика, позволяющая регулировать пол потомства в желательном направлении. Та же самая проблема разрабатывается в настоящее время в ИЭБ и для млекопитающих, но с совершенно иной методикой. В.Н. Шредер опубликовала ряд работ по разделению сперматозоидов в сперме кролика электрическим током: часть сперматозоидов переносится катодным полюсом к положительному, а другая часть — к отрицательному полюсу. При искусственном осеменении кроличьих анодной спермой получается преобладание в потомстве самок, при осеменении катодной спермой — самцов.

Последние работы В.Н. Шредер показали, что на заряды сперматозоидов влияют разнообразные внешние условия опыта: температура, химический состав разбавителя, а также химический состав семенной жидкости, изменяющийся от возраста самца и времени года.

Наконец, следует упомянуть также о работах имеющегося в институте отдела физиологии развития (заведующий Д.П. Филатов). Работы по экспериментальной эмбриологии имеют непосредственное значение для генетики, так как сюда относится, конечно, вся фенотипика.

Значение экспериментальной эмбриологии для углубления наших генетических воззрений было отмечено в ряде теоретических статей Н.К. Кольцова, опубликованных за последние годы.

Органом, в котором печатается большинство [сотрудников] института, является «Биологический журнал», составляющий продолжение «Журнала экспериментальной биологии». Основателем и главным редактором этих журналов является Н.К. Кольцов.

С 1923 г. вышло семь томов «Журнала экспериментальной биологии» и пять томов «Биологического журнала». ■

Чтобы помнили

Л.П.Белянова

кандидат химических наук
Москва

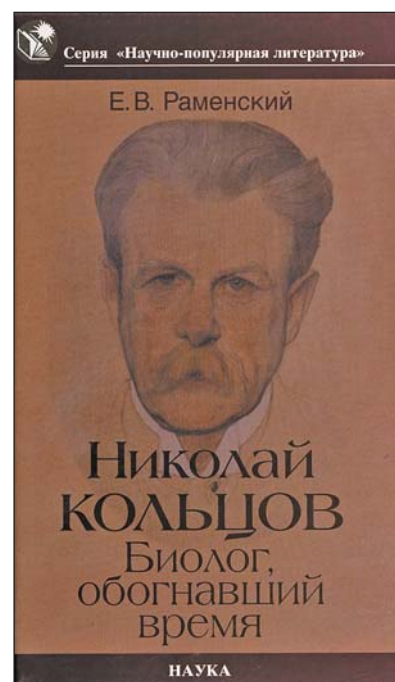
Так называется одна из глав книги «Николай Кольцов: биолог, обогнавший время», вышедшей в свет летом нынешнего года. Написана она Е.В.Раменским (кстати, тоже биологом), а выпущена издательством «Наука» в серии «Научно-популярная литература» как раз к 140-летию Николая Константиновича Кольцова. До этой публикации о нем было всего две книги: «Пророк в своем отечестве» (изд-во «Советская Россия». 1969 г) и «Николай Константинович Кольцов» (изд-во «Наука», 1975). Первая из них выполнена в стиле художественной биографии Владимиром Матвеевичем Полюниным (Блантером) еще в его доприродовскую пору. Вторая — это научная биография, подготовленная двумя учениками Кольцова — академиками Борисом Львовичем Астауровым и Петром Фомичем Рокицким. Обе книги подверглись жесткой цензуре, и не все известное их авторам попало на страницы, а доцензурные варианты не сохранились.

Из-за многолетнего противодействия, замалчивания и лжи наследие Кольцова изучено далеко неполно. Сегодня о многих блестящих кольцовцах известно, может, даже больше, чем об их великом учителе. Имя Кольцова, будто в лысенковские времена, почти не встречается даже в «продвинутых» школьных и университетских учебниках биологии. Подводя научные итоги XX в., средства массовой информации и не вспомнили о Кольцове и его школе. Да и в академиях среди их членов, связан-

ных с биологией, медициной, сельским хозяйством, педагогикой, есть те, кто незнаком с его работами. Таможенник Верещагин в известном фильме говорил, что ему за державу обидно, а в отношении Николая Константиновича — обидно за науку и ее служителей. А ведь Николай Константинович в 1920—1930-е годы создал целостное биологическое мировоззрение огромной прогностической силы. Оно не утратило жизненности и в наши дни. Кольцов вместе с И.П.Павловым, В.И.Вернадским, Н.И.Вавиловым, Ю.А.Филиппченко и другими вывел отечественные науки о живом на первые места в мире. Его взгляды когда-то представлялись ошибочными даже непредубежденным людям, но оказались предвидениями.

Кольцов производил впечатление цельностью биологической мысли в любой области, которой он касался, будь то сравнительная эмбриология, цитология, генетика, эволюция или физико-химические исследования живого. Он искал связи между закономерностями, работающими в клетке, и морфологическими и физиологическими механизмами, действующими на макроуровне. В естествознании Кольцов был энциклопедистом. Все это можно найти в книге Раменского.

Примечательная и редкая ныне черта Кольцова — многогранность интересов, а не узкая специальность. Но перегруженный организационными делами, исследованиями учеников, редакторской работой он проводил эксперименты своими руками. Кольцов был тем ученым, которые уделяют ученикам больше



Е.В.Раменский. НИКОЛАЙ КОЛЬЦОВ. БИОЛОГ, ОБОГНАВШИЙ ВРЕМЯ.

М.: Наука, 2012. 385 с.



При необыкновенной занятости Николай Константинович проводил эксперименты собственными руками.

внимания, чем написанию собственных научных статей. Их у биолога-энциклопедиста, занимавшегося наукой со студенческих лет, было всего несколько десятков (сейчас редко встречается исследователь, сообщающий, что он автор примерно 100 статей, обычно они исчисляются сотнями).

Автор только что вышедшей книги при ее подготовке опирался на анализ экспериментальных и теоретических статей Николая Константиновича, работ его учеников, на биографические заметки самого Кольцова. Использовал новые документы, свидетельства современников и многое другое. Раменскому удалось показать фигуру великого биолога «во весь рост», без искажений и умолчаний. В книге кроме Кольцова присутствует много других лиц с их краткими биографиями, научными инте-

ресами и воспоминаниями о Николае Константиновиче.

В столь краткой рецензии не стоило бы знакомить читателя с содержанием книги после выхода ее в свет — любой желающий прочтет сам. Но тираж этой третьей книги о Кольцове мизерный — 400 экземпляров, — где уж тут до широкого круга интересующихся личностью и делами великого ученого. По этой причине будет полезно привести оглавление. Книга, как и положено, начинается «Введением», за которым следуют 16 глав. Вот некоторые из них: «Среди своих»; «В гостях. Зоолог становится физико-химическим биологом»; «Создание школы на фоне войн и революций»; «Общий дом — блистательный институт»; «Генетика человека и евгеника»; «Кольцовский синтез биологических знаний»; «Наследственные молекулы»; «Искусственная

регуляция пола. Клонирование»*; «Кольцов и его союзники»; «Атаки на науку и Кольцова», «Чтобы помнили!». Вряд ли прочитавший это не захочет найти способ во что бы то ни стало добыть книгу — небогатую иллюстрациями, но весьма содержательную. В былые времена встречались авторы, которые писали не аннотации к каждой главе, а давали будто бы ее оглавление. Точно так и у Раменского, и это еще одна привлекательная черта книги о великом Кольцове.

Есть надежда, что даже при тираже в 400 экземпляров книга все же поможет восстановить справедливость — пробудит память потомков. И тогда они увидят многогранность талантов и человеческое обаяние ученого, который считал, что нет занятия выше, чем служить Науке. В этом Кольцов един со взглядами «старейшины физиологов мира» Павлова, писавшего: «Что ни делаю, постоянно думаю, что служу этим... нашей русской науке». Кольцов всегда страстно защищал честь и чистоту истинной науки, которой он посвятил себя без остатка. ■

* Автор допустил досадную и весьма распространенную ошибку, упомянув о клонировании. На самом деле Кольцов начал эксперименты по искусственному партеногенезу, блестяще продолженные Б.Л.Астауровым. Партеногенетическое потомство специалисты называют партеноклонами, видимо, это ввело в заблуждение Е.В.Раменского. Думаю, по этой же причине он сообщает в книге (с.295): «Впервые в мире Астаурову удалось в крупном масштабе клонировать животных». В действительности Астауров открыл способы женского и мужского экспериментального партеногенеза для получения желаемого пола в потомстве.

Полет над Парижем

Т.Б.Авруцкая

Мемориальный кабинет-музей Н.И.Вавилова
Институт общей генетики им.Н.И.Вавилова РАН
Москва

Со второй половины XIX в. в России происходили глубокие преобразования. Менялся облик страны, и во многом эти изменения были связаны с научными открытиями. В 1925 г. Совет профессиональных союзов обратился к московскому Дому ученых об организации серии научно-популярных радиолекций, пропагандирующих научные знания. Право открыть ее предоставили Н.К.Кольцову. Он писал: «Темой своей лекции я избрал “Чудесные достижения науки”. Что же общего между наукой и чудом? <...>. Если мы возьмем чудеса народной фантазии, народных мифов и сказок, мы увидим, что духи, ведьмы, лешие — только наивные образы, в которые народ облакает свои мечты и надежды, проистекающие из глубоких потребностей практической жизни. <...> Современный ученый, конечно, отвергает наивные подробности этих измышлений. Но ведь творческая фантазия — это основа научной работы. Каждый ученый заранее намечает свою мечту — цель своей работы — и стремится подойти к ее осуществлению». В лекции Николай Константинович рассказал о великих достижениях научной мысли, но мы остановимся на одном из них, которое связано с обнаруженным в архиве письмом Кольцова о его первом полете [1. С.17—18].

«Аэроплан — продолжал лекцию ученый, — принадлежит всецело XX веку, но мечта летать по воздуху была близкой для народной фантазии во все време-

на. Кто из нас не летал во сне до того, как были изобретены аэропланы? Во времена Ивана Грозного мысль о возможности для человека летать по воздуху казалась еретической, и первого смелого русского пилота публично казнили за то, что он осмелился приделать себе крылья, спуститься по воздуху с горы. Таким путем шел и первый изобретатель воздухоплавательного аппарата нашего времени, немецкий ученый Лилиенталь*, который спускался по воздуху на планере. Я помню, как в последние годы XIX в. мой приятель, электротехник проф. Артемьев**, удачно летал над Берлином вместе с Лилиенталем и в шутку предсказывал, что скоро люди действительно полетят по воздуху, развивая огромную скорость. Он предсказывал — также, конечно, в шутку, — что расстояние между Москвой и Петербургом можно будет пролететь в 1 ч 14 мин 37,5 с — только немного скорее, чем летят современные аэропланы. Но предсказание моего приятеля сбылось не скоро. Лилиенталь погиб во время одного из своих смелых опытов. В связи с этим стали раздаваться все настойчивее голоса, что мечта

* К.-В.О.Лилиенталь (1848—1896) — немецкий инженер, первым в мире (в 1891 г.) совершил полет на планере собственной конструкции. Погиб 9 августа 1896 г. во время полета с горы Риновер около местечка Штетлиц (близ Берлина).

** Н.А.Артемьев (1874—1948) — русский электротехник, первый заведующий кафедрой электротехники Киевского политехнического института (1901—1911), профессор Тимирязевской сельскохозяйственной академии (1917—1948).



Отто Лилиенталь (1848—1896) — немецкий инженер, один из пионеров авиации, создавший своими силами 11 планеров.

о летании для человека не осуществима. Вспомнили о вычислениях Гельмгольца, согласно которым летать по воздуху, правда, силой своих собственных мышц, как летал Лилиенталь, могут только небольшие организмы — не больше крупных птиц. И много первых авиаторов разбивалось насмерть, подобно Лилиенталю, прежде чем люди действительно полетели по воздуху» [1].

Упомянутый Кольцовым приятель — Николай Андреевич Артемьев, один из его ближайших друзей, выпускник Императорского технического училища, с которым он обменивался мыслями, искал «ядро», которое бы заправляло мыслями и деятельностью. Артемьев помогал Кольцову подчинить его занятия строгому расписанию, вместе они учредили домашние чтения,



Н.К.Кольцов и Н.А.Артемов.

спорили, читая Канта, Спинозу, Бокля, Толстого и Тургенева. А самое главное — оба любили природу, устраивали долгие пешие прогулки. Вот как Артемьев описывает другу просыпающуюся природу, наблюдая ее по дороге в Берлин: «Ах, как хотелось бы мне пройти по проснувшимся, полным жизни лугам, повернуть в лес, хоть мельком взглянуть да послушать, что за чудеса творятся там. Помнишь, какие волшебства приходилось нам испытывать в наши первые весенние прогулки? Как мы с тобой всегда взвинчивались. Все печали и заботы уходили куда-то, и что-то нежное, грустное, но вместе с тем невероятно приятное переполняло нас. В такие минуты я чувствую в себе любовь ко всему и ко всем. Да будут благословенны эти минуты, и пусть восстанут они живыми передо мной в те дни отчаяния в своих силах, подтачивая на падение и смерть. Желая, как прежде, испытать вполне чудное волшебство весны» [2. Оп.6. Д.8. Л.43].

В одном из берлинских писем Артемьев рассказывает о знакомстве с Лилиенталем — немецким инженером, одним из пионеров авиации. Оно произошло благодаря Н.Е.Жуковскому,

с которым Артемьев познакомился в ВТУ [Высшем техническом училище. — Примеч. ред.].

Берлин 18 сентября 1895 г.

Почтеннейший!
<...> [Н.Е.] Жуковский* представил меня двум профессорам здешней политехнической школы *Latre* и *Slaby* и представил меня Лилиенталю, и он пригласил нас на свои опыты. После нескольких полетов он дал и мне попробовать. Признаться, представлял полеты Лилиенталю более грандиозными и даже мечтал, что его принципом можно воспользоваться для практического воздухоплавания, но теперь я в этом немного засомневался. Заслуга же Лилиенталю в том, что он дал аппарат, благодаря которому можно находиться некоторое время в воздушной среде, и опытным путем изучать движение этой среды на перемещающееся тело, и подготов-

* Н.Е.Жуковский (1847—1921) — русский ученый, основоположник современной аэродинамики, член-корреспондент Санкт-Петербургской Академии наук (1894). Организатор и первый руководитель ЦАГИ.

ляться к управлению летательным снарядом, нынче же он будет игрушкой случайностей, подобно аппарату Мэксима, про который ни один человек в мире не может сказать, что с ним будет спустя 5 минут по отделению от земли.

Теперешний аппарат Лилиенталю состоит из двух планов в виде вогнутых поверхностей, расположенных один над другим на расстоянии $1\frac{1}{2}$ арш[ина]; длина каждого плана около 8 арш., ширина 4 арш. Конструкции нижнего плана несколько напоминают птичьи крылья и имеют по средней линии ближе к переднему краю вырезку, в которую продеваются голова и плечи. Весь вес тела выдерживается руками, которые продеваются в особые петли. Управление прибором состоит в перемещении центра тяжести тела». *Adieu! Спешу скорей дописывать: лампа гаснет* [2. Л.14. Автограф, подлинник].

Через 17 лет, находясь в Париже, Николай Константинович осуществил свою мечту о полете. Вот что он пишет своей ассистентке по Московским высшим женским курсам Марии Полиевктовне Садовниковой (впоследствии супруге) [3]:

9.07.1912 г. «К 2 часам отправился в Juvisy смотреть полеты. Знаешь ли, я, стыдно признаться, только раз видел летающий аэроплан; помнишь, видели с тобой около Ниццы** из автомобиля? Поэтому уже первый биплан, вылетевший на воздух, доставил мне большое удовольствие. А потом они залетали целыми стаями. Трудно было считать их на небе. Целых пять часов над головами не переставая кружились эти громадные птицы. Их было так много, и они летали так уверенно, что уже не казались игрушками, которые может сбросить первый порыв ветра. Один из бипланов летал с пассажирами. Целые семьи каких-

** Очерк о М.П. Садовниковой напечатан в журнале «Природа», 2010. №2.с.58—79.

то эксцентричных американцев и американок летали по очереди с одним и тем же пилотом. Я думаю, что не исполню своей разведочной функции, если не узнаю, на каких условиях допускаются пассажиры. Притом мне и самому очень хотелось испытать новые ощущения. У меня в кармане было 100 фр. И ни минуты не колебался бы отдать их за пролет, но думал, что этого недостаточно. Осторожно стал расспрашивать у соседей, не знакомые ли пилота катаются с ним и был очень доволен узнать, что это платные пассажиры. Тогда решился подойти к даме, распоряжавшейся около аэроплана, очевидно жене пилота. Она очень любезно предложила мне лететь — за 25 франков! С восторгом, едва скрывая свое нетерпение, вручил я ей деньги. Веселый пилот, может быть, не без некоторого испуга отнесся к моему внешнему виду, но все-таки без колебаний усадил меня сзади себя. Застучали моторы, несколько мгновений напряженного ожидания — и аппарат плавно отделился от земли. Я летал не более пяти минут. Описывать ощущение полета не смогу, скажу только, что оно совсем новое, неожиданное. Страх не было совсем. Но хотелось двигаться, активно принять участие в полете. Когда я спустился и взял прилагаемую карточку с подписью авиатора, я долго не мог опомниться, искренним образом радовался, жалко только, что этой радостью не с кем было поделиться.

Было темно, когда я возвратился в Париж, немного усталый. Никуда не хотелось идти, и остаток вечера просидел в своей комнате.

Итак, моя Маруся, твой Ник в первый раз поднимался на воз-



Скользкие полеты на планере собственной конструкции; сверху — подготовка к полету, парение, приземление.

дух. Тебе немного завидно, да? Целую крепко и л.б.ж.* Твой Н.Кольцов [2. Оп.б. Д.105. Л.26—27].

Спустя годы Кольцов расскажет о своем полете перед многотысячной аудиторией, читая лекцию по радио о достижениях науки.

«Мне самому пришлось летать только один раз — 14 лет тому назад, над Парижем. Тогда это было еще новинкой, и никаких кабин для пассажиров не устраивалось: сзади места пилота

*Люблю больше жизни.

на двух перекладинах был накинут кусок холста, на котором я сидел, как на жердочке, держась обеими руками за две вертикальные жерди. Я не могу передать того победного настроения, которое охватило меня, когда я поднялся на воздух. Это чувство восторга должно, по моему, охватывать всякого живого мыслящего человека, когда он впервые летит на аэроплане.

— Свершилось! Осуществилась великая мечта человечества! Наука воплотила в жизнь еще одно великое чудо! [1. С.19]. ■

Литература

1. Кольцов Н.К. Чудесные достижения науки // Работник просвещения. М., 1927.
2. АРАН. Ф.450.
3. Авруцкая Т.Б. «И мы вместе пойдем, нас нельзя разлучить» // Природа. 2010. №2. С.58—79.

Правила для авторов

Журнал «Природа» публикует работы по всем разделам естествознания: результаты оригинальных экспериментальных исследований; проблемные и обзорные статьи; научные сообщения и краткие рефераты наиболее примечательных статей из научных журналов мира; рецензии; персоналии; материалы и документы по истории естественных наук. Поскольку статьи адресуются неспециалистам, желающим знать, что происходит в смежных областях науки, суть проблемы необходимо излагать ясно и просто, избегая узкопрофессиональных терминов и математически сложных выражений. Авторами могут быть специалисты, работающие в том направлении, тема которого раскрывается в статье. Без предварительной апробации научным сообществом статьи не принимаются, а принятые к публикации в «Природе» рецензируют

ся и проходят редакционную подготовку.

Допустимый объем статьи — до 30 тыс. знаков (с пробелами). В редакцию статьи можно прислать по электронной почте прикрепленными файлами или на любом из следующих носителей: компакт-дисках CD-R или CD-RW; дисках DVD+R или DVD+RW; дисках Zip 100 Mb; на устройствах, поддерживающих USB. Для сжатых файлов необходимо представить свой архиватор. Самораспаковывающиеся архивированные файлы не принимаются.

Текст статьи, внутри которого библиографические ссылки нумеруются по мере цитирования, аннотация (на русском и английском языках), таблицы, список литературы и подписи к иллюстрациям оформляются одним файлом в формате MS с расширением doc, txt или rtf. Иллюстрации присылаются отдельными файлами. Если пере-

сылаемый материал велик по объему, следует архивировать его в формат ZIP или RAR.

Принимаются растровые изображения в форматах: EPS или TIFF — без LZW-компрессии. Цветные и полутонные изображения должны иметь разрешение не ниже 300 dpi, черно-белые (B/W, Bitmap) — не менее 800 dpi. Принимаются векторные изображения в формате COREL DRAW CDR (версии 9.0—11.0) и Adobe Illustrator EPS (версий 5.0—8.0).

Редакция высылает автору статью для согласования только в виде корректуры. Все авторские исправления необходимо выделять цветом, курсивом, полужирным шрифтом и т.д. и не трогать формулы и специальные символы (греческие буквы, математические знаки и т.п.), в которых ошибки не допущены.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

Над номером работали

Ответственный секретарь
Е.А.КУДРЯШОВА

Научные редакторы
О.О.АСТАХОВА
М.Б.БУРЗИН
Е.Е.БУШУЕВА
Т.С.КЛЮВИТКИНА
К.Л.СОРОКИНА
Н.В.УЛЬЯНОВА
О.И.ШУТОВА
С.В.ЧУДОВ

Литературный редактор
Е.Е.ЖУКОВА

Художественный редактор
Т.К.ТАКТАШОВА

Заведующая редакцией
И.Ф.АЛЕКСАНДРОВА

Младший редактор
Г.С.ДОРОХОВА

Перевод:
С.В.ЧУДОВ

Набор:
Е.Е.ЖУКОВА

Корректоры:
М.В.КУТКИНА
Л.М.ФЕДОРОВА

Графика, верстка:
А.В.АЛЕКСАНДРОВА

Свидетельство о регистрации
№1202 от 13.12.90

Учредитель:
Российская академия наук,
президиум
Адрес издателя: 117997,
Москва, Профсоюзная, 90

Адрес редакции: 119049,
Москва, Мароновский пер., 26
Тел.: (499) 238-24-56, 238-25-77
Факс: (499) 238-24-56
E-mail: priroda@naukaran.ru

Подписано в печать 18.09.2012
Формат 60х88 1/8
Офсетная печать, усл. печ. л. 10,32,
усл. кр.-отт. 67,8 тыс., уч.-изд. л. 12,2
Заказ 599
Набрано и сверстано в редакции

Отпечатано в ППП типографии «Наука»
Академиздатцентра «Наука» РАН,
121099, Москва, Шубинский пер., 6

www.ras.ru/publishing/nature.aspx

При использовании материалов ссылка на журнал «ПРИРОДА» обязательна.