

3. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

3.1. Общие итоги опытов

Из всех до сих пор проведенных наблюдений и исследований, посвященных мутационному процессу у *Drosophila melanogaster*, можно сделать следующие выводы.

1. Спонтанно возникают самые различные мутации, но частоты этих мутаций незначительны, и для суммы летальных и «хороших» видимых мутаций в X-хромосоме равны приблизительно 0,1 – 0,2 %.

2. Спонтанная мутабельность не зависит от времени; это означает, что «готовность» мутировать еще не мутировавших генов со временем не повышается, но остается постоянной.

3. Спонтанная мутабельность определяется как процент отношения числа мутаций ко времени (см. табл. 7).

4. Спонтанная мутабельность зависит от температуры и подчиняется правилу Вант-Гоффа, температурный коэффициент для 10°C — около 5 (см. табл. 8).

5. Различные гены, а также различные аллели этих генов проявляют разную мутабельность, откуда следует, что мутабельность связана со структурой аллеля. У мутантных аллелей более высокая мутабельность, нежели у нормальных аллелей, и имеется несколько особенно лабильных, «мутабельных», аллелей.

6. При облучении рентгеновскими лучами и лучами радия мутабельность резко возрастает. При этом возникают все те же типы мутаций, что и спонтанно: особых «типов радиационных мутаций» не наблюдается. С этим связан дальнейший параллелизм между спонтанным мутагенезом и индуцированным облучением.

7. У дрозофил обоих полов в различных тканях облучение вызывает мутации через прямое действие на гены (а не опосредованно, через физиологические изменения) (см. табл. 2). При этом облучение не полностью разрушает ген, а может вызывать в ряде случаев как прямые, так и обратные мутации, происходящие друг из друга (см. табл. 1, рис. 3 и 4).

8. Проявляющаяся при облучении мутабельность прямо и линейно пропорциональна применяемой дозе (см. табл. 3, рис. 6).

9. От длины волны (в области от очень мягких рентгеновских лучей до γ -лучей радия) применяемого облучения не зависят ни величина половинной дозы, ни форма кривой доза—эффект. Частота мутирования также не зависит от длины волны излучений (см. табл. 4, рис. 7).

10. Распределение дозы облучения во времени (острое или протрагированное облучение, однократное или фракционированное, или протрагированно-фракционированное) не оказывает влияния на процент возникающих мутаций. Частота мутирования зависит не от фактора времени, а только от общей суммарной дозы облучения (см. табл. 5, рис. 8).

11. Вызывающее мутации действие облучения не зависит от температуры во время облучения (см. табл. 6). Напротив, при включении в облучаемую ткань солей тяжелых металлов (которые сами по себе не оказывают мутагенного действия) влияние дозы облучения усиливается.

12. Частота индуцированных облучением мутаций отдельных генов, по-видимому, так же, как и спонтанная, связана со структурой мутирующих аллелей (см. табл. 9). При воздействии облучения на прямые и обратные мутации отдельных пар аллелей наблюдаются все переходы от случаев равной вероятности обоих противоположных переходов до таких случаев, в которых может осуществляться мутирование только в одном направлении (см. табл. 10).

13. Спонтанно особенно лабильные гены не проявляют соответственно высокую мутабельность при действии излучений (см. табл. 11).

14. Увеличение частоты мутирования «мутабельных» аллелей как при действии повышенной температуры, так и при действии облучения минимально.

3.2. Задачи теории генных мутаций и структуры гена

Описанные в этой первой генетической части нашей работы взаимосвязанные факты, относящиеся к мутационному процессу, должны дать основу для развивающейся теории генных мутаций и структуры гена (в четвертой части). Сначала следует рассмотреть один физический вопрос, лежащий в основе дальнейшего анализа, а затем, как мы уже упоминали, биофизический подход к фактам из области радиационной генетики должен прояснить природу мутационного процесса.

Прежде всего следует выяснить, почему при действии облучения мутационный эффект столь значителен. Или в качестве доминирующего сегодня в физике представления о попадании, что именно следует считать «попаданием» при вызывании мутаций. Этот вопрос рассматривается во второй части.

Затем следует развить физическое модельное представление, которое согласовывало бы факты из области мутационного процесса и определения частоты возникновения мутаций и теорию попадания. Эти модельные представления должны во всех деталях объяснять особенности мутационного процесса, в котором они в качестве необходимых выводов должны согласовываться с результатами экспериментальных исследований. Это будет обсуждаться в третьей части работы.

Идя таким путем, мы сформулируем физически, а также и генетически обоснованное общее представление о природе генных мутаций, из чего в дальнейшем мы сможем сделать выводы, относящиеся к природе генов. Это составит содержание четвертой части работы.

Часть II

Теория попадания и ее следствия в приложении к проблеме мутагенеза

Радиационный отдел Цецилиенхаузес, Берлин, Шарлоттенбург

1. ВВЕДЕНИЕ

Все описанные в первой части исследования, относящиеся к возникновению при облучении генных мутаций, а также прямые

радиационно-генетические эксперименты имеют особое значение для построения представлений о механизмах мутирования генов. Для объяснения мутационного процесса генетические исследования необходимо дополнить последовательным анализом действия облучения. Это будет осуществлено в рамках разработанной к настоящему времени теории биологического действия излучений, так называемой теории попадания.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОПАДАНИЯ

После проведенных исследований по большому счету стало ясно, что не может быть общего решения вопроса о том, какое событие наиболее существенно для биологического действия излучений:

а) поглощение кванта излучения (Хольбек и Лакассань, Уайкоф); или

б) прохождение одного из вторичных электронов через биологическую структуру, так называемый чувствительный объем или область попадания (Глокер, Майнеорд); или

в) появление пар ионов, вызывающих возбуждение в области попадания (Дессауэр, Краузер), следует рассматривать как «эффективное попадание». С изменением определения попадания меняется также область попадания (чувствительный объем). После всего, что было сказано об определении попадания, особенно важно установить, какие следствия вытекают из изменения величины половинной дозы ($D_{1/2}$) с длиной волны λ используемых излучений*. Во всяком случае, Глокер показал, что:

$$а) D_{1/2} = \text{const} \frac{1}{\lambda}; \quad (0)$$

$$б) D_{1/2} = \text{const} \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{a}{a + R}, \quad (0')$$

где R — истинный пробег вторичных электронов в ткани, a — средний пробег вторичных электронов в области попадания;

$$в) D_{1/2} = \text{const}^{**}. \quad (0'')$$

Здесь, кроме того, необходимо провести исследования, возможно независимые от представлений, развитых в первой части, содержащей результаты изучения генетического действия излучений. Только в заключение упомянутые представления будут сравниваться с теоретическим объяснением других реакций на облучение.

* Половинная доза — это такая доза, после применения которой половина всех облученных особей проявляет определенную реакцию.

**Это верно в случае, если область попадания мала в сравнении со средним расстоянием между двумя ионизациями вдоль пути вторичного электрона [61].

3. ПОПАДАНИЕ В МУТАЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ

Связь между дозой облучения и дополнительно возникающими мутациями (раздел 6) может быть представлена в виде соотношения (Циммер):

$$x = a (1 - e^{-kD}), \quad (1)$$

где x — число мутировавших генов, a — число облученных генов, D — доза облучения, k — постоянная частоты мутирования, e — основание натуральных логарифмов.

С другой стороны, столь же законно и уравнение Блау и Альтенбургера для поражения x областей попадания с одинаковой чувствительностью к ионизациям при действии дозы D излучения, что также следует из определения попадания:

$$x = a [1 - e^{-kD} (1 + kD + \frac{(kD)^2}{2!} + \frac{(kD)^3}{3!} + \dots + \frac{(kD)^{n-1}}{(n-1)!})], \quad (2)$$

где n — число попаданий, необходимых для «поражения» одной «чувствительной области». Отсюда можно получить объем одной «чувствительной области», когда уравнение (2) для числа попаданий $n = 1$ переходит в экспериментально полученное уравнение (1).

Из изучения связи между дозой облучения и количеством возникающих мутаций следует, что для появления одной генной мутации достаточно одного попадания. Это ничего не говорит о природе попадания. Об этом можно судить, однако, из результатов изучения влияния длины волны использованного облучения. Эксперименты с рентгеновским излучением (50 кВ, 1 мм Al-фильтра, 0,55 A_{eff}) и γ -лучами (фильтр, эквивалентный 0,5 мм Pt, 0,015 A_{eff}) показали, что одинаковые дозы обоих излучений вызывают одинаковую частоту возникновения мутаций. Бросается в глаза также то, что все полученные данные лежат на одной и той же кривой (см. рис. 7), так что ни форма кривой, ни величина половинной дозы не зависят от длины волны. Эти данные позволяют сделать выбор между названными выше тремя возможными случаями (формулы 0, 0' и 0'').

1. Для одинаковых, выраженных в Р-единицах, доз облучения число квантов с увеличением длины волны уменьшается, поэтому событие попадания не может состоять в поглощении одного кванта излучения, так как в этом случае при воздействии γ -лучей частота возникновения мутаций при использованных дозах должна быть ничтожно малой.

2. Обсудим теперь ситуацию, когда событием попадания является прохождение через биологическую структуру вторичного электрона. Мейнеорд уже указывал, что может быть значительное расхождение с формулой (0'), когда облучаемый объект столь мал, что большие пробеги жестких электронов не могут

быть учтены. Этот случай представлен в теории Глокера следующим образом. Пусть N_0 — число электронов, возникающих на единицу дозы в 1 см^3 ; N — число электронных треков, пересекающих область попадания при действии единицы дозы; v — радиус сферы области попадания; ν — объем области попадания; a — средний пробег электрона в области попадания ($a = 4/3R$); N_i — число электронов, возникающих во внутренней части области попадания; N_a — число электронов, выходящих за пределы сферы с радиусом $\rho = \sqrt{R^2 + r^2}$ в области попадания.

Тогда:

$$N = N_i + N_a = N_0 \frac{R+a}{a} \nu. \quad (3)$$

Отсюда находим половинную дозу*, которая обратно пропорциональна величине $N(0')$, а именно:

$$D_{1/2} = \text{const} \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{a}{a+R}, \quad (4)$$

так как

$$N_0 = \text{const} \lambda. \quad (5)$$

Недостаток наиболее быстрых, выходящих за пределы области попадания, электронов равен

$$N = N_1 = N_0 \frac{4}{3} r^3 \pi, \quad (6)$$

т.е. выражается в процентах только от числа возникающих при данной дозе электронов, независимо от длины их пробега.

Для половинной дозы из формул (6) и (5) следует

$$D_{1/2} = \text{const} \frac{1}{\lambda}, \quad (7)$$

т.е. как и в случае а) эффект становится пропорциональным числу квантов излучения.

В обсуждаемых здесь радиобиологических исследованиях длина пробега жестких электронов не может быть учтена из-за малых размеров мух, благодаря чему отмеченные энергетические потери компенсируются дополнительными электронами, образующимися в стенках капсул, в которых облучают мух, изготовленных из материала приблизительно такой же плотности, как и мухи, толщина стенок которых соответствует максимальной длине пробега жестких электронов в ткани [62]. Уравнение (4) нельзя использовать для обсуждения влияния длины волны еще и потому, что уравнение в общем случае не выполняется из-за преобладания Комpton-эффекта. Без знания точной связи

* Здесь будет обсуждаться только случай, когда число попаданий, необходимое для достижения эффекта, не изменяется с изменением длины волны. Это ограничение допустимо потому, что эксперимент дает для обеих длин волны одну и ту же кривую доза — эффект.

между N_0 и λ возможны лишь только оценки, основанные на том, что N_0 при учете энергетического баланса пропорционально $\frac{1}{\sqrt{R}}$, где под R понимается средний радиус действия электрона с учетом вклада фото- и Комpton-электронов; как показал Майнерд:

$$D_{1/2} = \text{const} \sqrt{R} \cdot \frac{a}{R+a}. \quad (8)$$

Для того чтобы можно было сделать необходимые выводы, в табл. 12 приведены характеристики тех излучений двух длин волн, которые были использованы в экспериментальных исследованиях. В качестве радиуса области попадания мы брали $a \approx 1$ мкм. В табл. 13 приведены результаты обобщения этих данных.

Таким образом, мы приходим к выводу, что если попаданием считать прохождение вторичного электрона, то половинная доза при действии γ -лучей должна быть приблизительно в 8 раз меньшей, чем доза при воздействии рентгеновских лучей. Однако так как результаты экспериментов не дают никаких указаний на зависимость величины половинной дозы от длины волны, прохождение вторичного электрона следует исключить из ряда возможных «событий попадания».

Т а б л и ц а 12. Некоторые физические характеристики рентгеновских и γ -лучей в области длин волн, использованных в исследованиях, приведенных в табл. 4

Характеристика	Рентгеновские лучи	γ -лучи
Длина волны λ в Å	0,360	0,021
Радиус действия фотоэлектронов R_0 в μ	23,2	2790
Интегральный радиус действия фотоэлектронов $R_0\lambda$ (относительные значения)	1,67	11,8
Интегральный радиус действия комpton-электронов $R_0\lambda\cdot\xi$ (относительные значения)	0,150	6,40
Средний интегральный радиус действия (относительные значения)	1,51	6,40
Средний радиус действия R_0 в μ	21,0	1525

Т а б л и ц а 13. Половинная доза рентгеновских и γ -лучей для вызывания мутаций у дрозофилы, рассчитанная с помощью уравнения (8), если за событие попадания принять прохождение вторичного электрона

Облучение	Длина волны в Å	Половинная доза (относительная)
Рентгеновское	0,360	0,210
γ -Лучи	0,021	0,026

В то же время найденная в опытах «независимость» мутагенного действия излучений от длины волны находится в полном согласии с предположением, что событием попадания является возникновение пары ионов, и все эффекты должны быть пропорциональны дозе облучения, независимо от длины его волны*.

Наш анализ природы события попадания в случае радиационно-индуцированного мутагенеза можно коротко резюмировать следующим образом. Для того чтобы при действии рентгеновского или γ -облучения вызвать мутацию гена, достаточно одного попадания, это попадание представляет собой возникновение одной пары ионов или одного возбуждения. Этот вывод наряду с выделенными в третью часть работы положениями позволил нам создать атомарную физическую модель мутирования генов.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

В обстоятельных дискуссиях и обсуждениях Глокер показал, что результаты многих проведенных радиобиологических исследований лучше всего объясняются в том случае, если за событие попадания принимаются вторичные электроны, возникающие при прохождении одного кванта энергии. Этот вывод, однако, не приложим к вызыванию мутаций у дрозофилы. Это, по-видимому, означает, что генетические реакции подчиняются другим законам действия излучений, чем негенетические. По причинам, сформулированным выше, можно предположить, что генные мутации представляют собой превращения одной единственной молекулы, т.е. являются скорее химической, чем биологической реакцией. Химические реакции, по расчетам Глокера, Риссе и Бертольда, не зависят от длины волны, иначе говоря, они развиваются параллельно ионизационной дозе: тогда для обеих ситуаций определяющим фактором будет лишь кинетическая энергия фото- и Комптон-электронов. Поэтому приведенные выше результаты не противоречат тому факту, что многие негенетические реакции на облучение наилучшим образом объясняются, если в качестве события попадания принимать его проходжение через «чувствительный объем» вторичных электронов.

В заключение можно добавить, что при развитых нами подходах попытки объяснить радиационно-генетические эффекты с позиций коллоидной химии не заслуживают внимания.

* В сноске на с. 130 приведены ограничения.

Атомно-физическая модель генных мутаций

Отдел физики и радиоактивности Института химии имени Кайзера Вильгельма, Берлин—Далем

1. ВВЕДЕНИЕ

Для удобства изложения обсуждение вопросов, связанных с атомно-физическими рассуждениями в области генетики, будет предшествовать анализу результатов наших исследований. Поэтому мы и начнем со всех относящихся сюда «за» и «против».

Как известно, генетика — строгая, далеко идущая в своих логических заключениях наука. Она имеет количественный характер, без использования физической системы мер. Почему здесь наблюдается такая независимость от физики и химии, ясно. Для химии такая независимость от физики невозможна. Действительно, химия использует понятия массы и веса, что и превращает химию благодаря связи с физической системой мер из описательной науки в количественную. Аналогично происходит развитие электрохимии, где впервые после введения закона эквивалентности Фарадея стала возможной связь меры электрического заряда и меры веса, как основы количественного анализа. Это общее развитие и привело к атомной теории, как общим корням физики и химии, которые составляют единство в силу единых строго определенных и четко ограниченных понятий, используемых для описания результатов наблюдений. Это единство явно выражается в абсолютной системе мер, охватывающей все области. Иначе говоря, основанием для этой всеобщей системы мер является существование жесткого масштаба и механических неизменяющихся часов. Все это возможно лишь благодаря существованию стабильных и неизменных в своих свойствах атомов. Таким образом, физика и химия стали количественными науками благодаря существованию стабильного атома. К таким представлениям об атомах они продвигались в течение столетия: лишь длительный анализ общих понятий привел эти науки к заключению о том, что именно стабильность и неизменность лежат в основе своеобразия химической природы.

Отличие генетики от названных выше наук заключается в том, что природную единицу для количественного, численного анализа она находит в отдельном живом организме. Это обстоятельство делает генетику независимой от физической системы мер. Химия обретает такие естественные элементарные единицы в силу молекулярных представлений, которые в свою очередь стали возможны благодаря закону множественных пропорциональностей, одному из первых фундаментальных результатов

количественной химии. Соответствующие этому представления, порожденные наблюдениями в области генетики, совершенно иные, более увлекательные. В то время как в физике все измерения сводятся к измерениям пространства и времени, основные понятия генетики, различия в признаках логично выражать в абсолютных единицах измерения. Даже для таких признаков, как средняя длина или продолжительность жизни, в общем случае не следует иметь дело с абсолютными значениями этой длины или продолжительности, так как они зависят еще от многих сопутствующих условий.

Опираясь на эти положения, можно прийти к точке зрения, что генетика должна быть автономной наукой и ее постулаты не следует смешивать с физико-химическими представлениями. В частности, так можно думать, если считать, что случаи успешного использования в биологии физических и химических понятий не дают никакого приближения к феномену генетики. Успешное использование таких подходов обычно наблюдается при изучении предварительно изолированных биологических процессов, которые хотя и имеют физико-химическую природу, но представляют собой только частные случаи, отношение которых к общим жизненным явлениям остается проблематичным, если их распрядок не следует эвристической схеме, которая принципиально постулирует жизненный процесс как физико-химический механизм.

Но в генетике ход развития привел к расширению круга представлений. Прежде всего обнаружилась связь генетики с цитологическими исследованиями, и ген, первоначально считавшийся лишь символическим представителем менделирующих единиц, теперь может быть локализован, его перемещения — прослежены. Усовершенствование генетического анализа дрозофилы сделало возможным оценить величину гена, которая оказалась сопоставимой с размерами крупнейшей из известных нам макромолекул со специализированной структурой. Исходя из этого, многие исследователи рассматривают ген просто как особый вид молекулы, чья структура пока еще не установлена.

Следует иметь в виду, что здесь имеется существенное различие с химическим определением молекулы. В химии об определенном типе молекул мы говорим тогда, когда имеем дело с веществом, которое ведет себя единообразно при определенных воздействиях. В генетике, напротив, согласно определению в каждом живом существе, в каждой встречающейся генной молекуле мы имеем единственного представителя, находящегося в химически гетерогенной среде, и его идентичность с геном другого организма можно установить только на основании идентичности его влияния на соответствующие признаки. Из единичного химического действия в мысленном эксперименте нельзя сделать такое заключение; для этого из большого числа генетичес-

ки однородных организмов с мысленно изолированными генами следует установить химические свойства этих изолированных и вместе с тем взаимосвязанных генов. Такой мысленный эксперимент до тех пор будет оставаться просто игрой, пока из принятых нами допущений мы не сможем сделать выводы, которые можно было бы непосредственно сравнивать с результатами опытов. Следовательно, для основополагающих идей, допускающих экспериментальную проверку, требуются другие формулировки.

Незначительное число цитологически идентифицированных генов также можно отождествлять со стабильными молекулами, во всяком случае, на том основании, что они сохраняют свою стабильность независимо от окружающей их среды, что следует из экспериментов по скрещиванию. Отсюда вполне допустимо делать вывод, что эта стабильность непосредственно связана со стабильностью молекулы. Поэтому, если мы говорим о генах как о молекулах, следует думать не столько об идентичности их поведения, сколько об общности их атомной структуры, т.е. о том, что идентичность двух генов сводится к тому, что у них одинаковые атомы стабильно упорядочены одинаковым неизменным способом. Стабильность конфигурации должна быть особенно большой относительно химических реакций, обычно происходящих в живой клетке; в обмене веществ гены должны принимать участие только как катализаторы. При этом мы еще должны решить, представляет ли собой отдельный ген полимер, состоящий из идентичных повторяющихся атомных структур, или он лишен такой периодичности. Эта проблема, проходящая через все основные пункты молекулярной гипотезы, как мы увидим ниже, вполне доступна для экспериментальной проверки.

Прежде чем приступить к обсуждению основной проблемы, подчеркнем еще раз, что фундаментальное свойство гена — это точно удваивать самого себя во время митоза (причем это свойство конвариантно при мутациях); наверное, это свойство не только самого гена, но результат взаимодействия гена с окружающей его средой. Согласованность нашей модели с этим фактом до тех пор не будет доказанной, пока такое взаимодействие не будет включено в расширенную модель гена.

2. МОДЕЛЬ МУТИРОВАНИЯ ГЕНА

Так как, с одной стороны, как уже было сказано, химическое определение атомного строения гена провести невозможно, а с другой стороны, о химическом способе действия гена как катализатора развития мы почти ничего не знаем, то мы должны попытаться решить проблему структуры гена более простым способом. Для этого прежде всего мы попытаемся найти вид и пределы стабильности гена, а затем посмотрим, соответствует ли

эта стабильность чему-нибудь, что мы знаем из атомной теории об определенных атомных свойствах.

Сначала мы обсудим, какие существуют виды изменения атомных свойств и каковы условия, при которых они происходят, а затем проведем их сопоставление с мутациями.

В нашей модели гена мы предполагали, что каждый атом со своими связями имеет в молекуле определенное среднее положение и что его электронные состояния строго определены. Благодаря этому изменения такой модельной молекулы могут быть только скачкообразными. Эти изменения должны также складываться из элементарных переходов. С этого мы и начнем.

Атомные связи способны к следующим изменениям через элементарные переходы.

Изменение колебательных состояний при фиксированном среднем положении атома при нормальной температуре встречается очень часто, в этом отношении нет ни одной стабильной молекулы. Такое изменение колебательных состояний не изменяет химических свойств молекулы. Поэтому колебательное состояние вообще не принимает участия в определении атомных связей.

Изменение состояния электронов вследствие возбуждения одного или многих из них требует такого количества энергии, которое превышает энергию теплового движения. Если атомы получают энергию извне через кванты света или удары электронов, то они или возвращаются в прежнее состояние, что может сопровождаться излучением энергии (вид восстановления электронной конфигурации)*, или инициируют какой-нибудь из следующих процессов.

Переход атомов в другое равновесное состояние** через флюктуацию тепловой энергии может осуществляться, если при случайной флюктуации энергии теплового движения размах колебаний атомных связей приобретет такую амплитуду, которая превышает пределы стабильности, и атом не возвращается больше к исходному состоянию. Этот предел стабильности должен соответствовать энергии, превышающей на степень свободы среднюю энергию теплового движения. В принципе таким способом можно преодолеть любую границу стабильности. Оценить вероятность такого перехода можно следующим образом. Энергию, которая требуется для перехода предела стабильности, так называемую энергию активации, обозначим буквой «U»; среднюю энергию теплового движения на степень свободы, которая пропорциональна абсолютной температуре (T), обозна-

чим «kT». Тогда вероятность «W», с которой степень свободы при температуре T имеет энергию U, можно принять равной экспоненте отношения «U» к «kT»:

$$W = Ze^{-\frac{U}{kT}}. \quad (1)$$

В данном случае нас интересует не то, какова вероятность, с которой одна степень свободы имеет энергию U, а то, каков в среднем интервал времени, в течение которого одна степень свободы, имеющая в данный момент времени энергию, которая ниже, чем энергия U, приобретет энергию, которая выше, чем энергия U. Этот интервал времени определяет среднюю продолжительность жизни молекулы, т.е. ее относительную стабильность. Величина, обратная этому времени, т.е. частота переходов, определяет скорость происходящих реакций. Согласно известному утверждению теории вероятности, этот временной интервал не зависит от флюктуаций, которые произошли ранее, так что молекула, которая еще не активизировалась к определенному времени, в будущем не имеет большую вероятность испытать активацию. Поэтому скорость реакции не зависит от времени. Для того чтобы найти ее величину, мы должны знать, как часто степень свободы изменяет свою энергию. Для грубой оценки этой величины можно использовать частоту атомных колебаний: выражение для частоты переходов берут, по существу, из формулы (1), в которой знаком Z обозначают среднюю частоту колебаний атома в молекуле, чья величина несущественно зависит от температуры, и в общем случае имеет порядок 10^{14} в 1 с. Для того чтобы W (вероятность переходов) находилась в измеримом порядке величин, U должна быть, как мы уже отметили, значительно выше, чем kT. В табл. 14 приведены некоторые данные, показывающие связь между скоростями реакций (их обратными величинами, половинным временем) и соотношениями между U и kT. Кроме того, в четвертом столбце таблицы мы привели абсолютное значение U при комнатной температуре*, а в пятом столбце — отношения скоростей реакций для двух температур, различающихся на 10 °С. Для этого отношения, проявляющего незначительную температурную зависимость, называемого правилом Вант-Гоффа, из формулы (1) получаем:

$$\frac{W_{T+10}}{W_T} = e^{\frac{10U}{kT}}. \quad (2)$$

* В случае восстановления исходной конфигурации без излучения энергия будет переходить в энергию колебания, смешиваясь с общей энергией возбуждения, вызываемого температурой.

**Для этого раздела сравните, например, работы Бонхофера, Хартека [63] и Эгерта [64].

* Здесь за единицу энергии был принят так называемый электронвольт — энергия, которую получает 1 электрон при прохождении разности потенциалов в 1 вольт. Энергия химической связи в несколько вольт такая, как энергия возбуждения электронов. Энергия температуры при комнатной температуре 0,03 эВ.

Т а б л и ц а 14. Связь между скоростью реакции и отношением энергии активации к средней энергии теплового возбуждения на степень свободы $\frac{U}{kT}$, а также абсолютным значением U при комнатной температуре (U в эВ); температурным коэффициентом для 10°C

$\frac{U}{kT}$	$W_b c^{-1}$	$\frac{1}{W}$	U (эВ)	$\frac{W_{T+10}}{W_T}$
10	$4,5 \cdot 10^9$	$2 \cdot 10^{-10}$ с	0,3	1,4
20	$2,1 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^{-6}$ с	0,6	1,9
30	9,3	0,1 с	0,9	2,7
40	$4,2 \cdot 10^{-4}$	33 мин	1,2	3,8
50	$1,9 \cdot 10^{-8}$	16 мес	1,5	5,3
60	$8,7 \cdot 10^{-13}$	30 000 лет	1,8	7,4

Важнейшей особенностью этой зависимости, которая видна из табл. 14, является то, что очень незначительные изменения энергии активации приводят к очень большим изменениям скоростей реакций. Например, при повышении энергии активации всего лишь от 0,9 до 1,5 эВ (на 70 %) полувремени реакции изменяется от 1 с до 1 года. Поскольку известная энергия активации молекул лежит в еще более широких пределах, можно заведомо ожидать, что скорости реакций могут иметь любые значения. Бывает даже так, что скорости реакций столь малы, что обычными в химии методами их уловить невозможно; хотя энергетически эти реакции мало отличаются от тех, которые поддаются экспериментальной оценке. Четвертый столбец таблицы показывает, что фактор Вант-Гоффа возрастает в зависимости от увеличения энергии активации очень медленно. Для измеримых в химии скоростей реакций, как правило, фактор Вант-Гоффа лежит между 2 и 5. Известно также, что изменения скорости развития живого организма и течения реакций в живом организме управляются наимедленнейшими реакциями, которые также следуют правилу Вант-Гоффа.

Переход атомов в другое равновесное состояние через передачу электрону энергии извне. Помимо передачи энергии через тепловые колебания, энергию активации можно передавать извне, через излучения, удар электроном или через выделяющую энергию химическую реакцию. Последний случай мы рассматривать не будем, так как, согласно нашей модели, ген непосредственно в химических реакциях не участвует. В двух первых случаях электрон сначала приводится в возбужденное состояние или удаляется при ионизации, как уже упоминалось выше. Возбужденному электрону точное определение места перехода не требуется. Возбуждение имеет следствием то, что силы, прежде удерживавшие соседние атомы в равновесии, вдруг резко изменяются. При этом соседние атомы начинают быстро колебаться, и их энергия колебания быстро распределя-

ется между другими атомами, причем по мере того как энергия на степень свободы убывает, число атомов, принимающих участие в ее перераспределении, все более увеличивается. Таким образом, энергия, появляющаяся вначале в определенном месте, все более диссипирует, пока не превращается в общее тепловое движение, если при этом не происходят изменения, способные вызвать дальнейшие переходы, для которых также требуется энергия активации.

Такие переходы, следовательно, можно разделить на два вида: или через случайно накопленную тепловую энергию, или через диссипацию энергии возбуждения электронов.

3. ПРОВЕРКА МОДЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

После качественного обзора реакций переходов молекул посмотрим, как эти представления согласуются с тем, что мы знаем о мутациях генов.

Мы предположили, что гены — это определенные молекулы, не подвергающиеся изменениям во время развития индивидуумов и популяций. Эта стабильность должна устанавливаться каким-либо способом через условия, при которых развивается жизнь, в которой естественный отбор играет роль решающего фактора для сохранения особенно стабильных форм. Мы должны ожидать также, что селекция на стабильность до тех пор будет действенной, пока будут отсеиваться все изменения, происходящие наиболее часто. При этом другие изменения, чья частота меньше продолжительности жизни, должны сохраняться. Это мы находим у диких рас дрозофилы, у которых скорость таких реакций, или частоты возникновения мутаций, на несколько порядков меньше, чем скорость индивидуального развития. Соответственно этому фактор Вант-Гоффа для мутаций должен быть заметно большим, чем для развития (см. табл. 14), что хорошо согласуется с экспериментом (см. табл. 8). Особенно существенно то, что такое отклонение фактора Вант-Гоффа от своего обычного значения может быть объяснено в рамках нашей модели без привлечения дополнительных допущений.

Ген дикой расы, испытавший перестройку в одном месте, способен иногда к дальнейшим изменениям в этом же месте. Сверху частота его мутирования не ограничивается условиями естественного отбора. Часто мутирующие гены могут встречаться и среди искусственно отобранных мутантов, что также согласуется с экспериментом (см. с. 125—127). Согласно нашей модели, такие часто мутирующие гены есть не что иное, как стабильные гены дикого типа, более того, их возникновение возможно благодаря тому, что искусственные условия селекции отличаются от естественных.

Для часто возникающих мутаций мы имеем скорости реакции на несколько порядков большие, чем обычные. Эти скорости реакций уже сравнимы со скоростью развития. Для них фактор Вант-Гоффа не должен существенно отличаться от фактора Вант-Гоффа для развития, что также хорошо согласуется с экспериментом (см. с. 125—127).

По нашему предположению, одна определенная мутация соответствует определенной перестройке генной молекулы. Такие изменения можно вызывать искусственно всего лишь ионизацией или возбуждением. Облучим живое вещество рентгеновскими лучами; так как ионизация может происходить в любых местах, то вероятность появления соответствующих мутаций будет пропорциональна числу ионизаций на 1 см^3 , т.е. будет зависеть только от плотности ионизации, что также находит подтверждение в эксперименте (см. табл. 3, рис. 6).

Мутация, спонтанно на несколько порядков более часто встречающаяся, чем другие, согласно нашей модели, имеет энергию активации, едва отличающуюся от энергии активации других, менее часто встречающихся мутаций. При рентгеновском облучении обе группы мутаций должны появляться одинаково часто, что также подтверждается экспериментом (см. табл. 11 и с. 125—127).

Согласно нашей модели, мутации состоят в перестройке стабильных атомных связей, и эта перестройка представляет собой один элементарный переход. К этому заключению нас приводит часто наблюдающаяся сходная частота прямых и обратных мутаций. Если за первым элементарным переходом должны следовать вторичные переходы, такую простую обратимость очень трудно себе представить. Естественно, остается предположить, что имеются различные типы генных мутаций, которые состоят из единичных элементарных или множественных переходов. Если эти рассуждения применить к опытам по фотохимии, второй случай будет наблюдаться значительно чаще, так как для фотохимии является исключением, когда первичному фотохимическому процессу не сопутствуют вторичные реакции. Мы должны, однако, иметь в виду, что способы управления химическими реакциями в живой клетке глубоко специфичны, встречаются только в строго определенных местах и все еще далеко неизвестны. Поэтому сравнение их с кинетикой обычных фотохимических реакций возможно лишь с большой оговоркой.

О механизме действия рентгеновских лучей мы можем высказываться лишь постольку, поскольку точно разбираемся в механизме поглощения этого вида излучений. Снижение энергии рентгеновских лучей идет постепенно. Кванты излучения вначале отдают свою энергию (полностью или большую ее часть) быстрым вторичным электронам. Вторичные электроны передают свою энергию множеством малых порций, вызывающих ионизации или возбуждения атомов (рис. 10). В среднем

на одну ионизацию затрачивается энергия около 30 эВ. Эта энергия совсем мала по сравнению с энергией вторичного электрона, но всегда в 1000 раз больше, чем энергия теплового движения, и приблизительно в 20 раз больше, чем энергия активации, требующаяся для нашего мутационного процесса. При этом трек, который проходит вторичный электрон между двумя ионизациями, очень велик по сравнению с размерами атомов; превышает их в 100—1000 раз. Поэтому одна ионизация представляет собой полностью заверщенное единичное событие. Только в очень сложном процессе отдельные ионизации могут оказывать коллективное воздействие, как, например, при физиологическом излучении. При применении этих соображений к опытам по изучению генетического действия излучений было установлено, как показано выше, что их мутагенное действие зависит в конечном счете только от величины дозы, т.е. от количества энергии, поглощенной в единичном объеме. Этот фундаментальный факт представляет собой лишь следствие из того, что мутации, согласно нашей модели (см. табл. 3, рис. 6 и с. 133—134), возникают в результате отдельных ионизаций или возбуждений.

Теперь можно провести сравнение с основными представлениями фото- и рентгенохимии. В фотохимии величина массы, преобразованной в первичном процессе, согласно формуле Эйнштейна, определяется через число поглощенных квантов света. В рентгенохимии, когда с помощью рентгеновского облучения вызывают химические процессы, количество преобразованного вещества эквивалентно не числу поглощенных квантов света, а энергии, поглощенной в единице объема, как установлено экспериментально для ряда случаев [65]. Это обусловлено тем, что не поглощение кванта света имеет своим следствием элементарное химическое событие, а последующие ионизации и возбуждения, и тогда число элементарных химических превращений должно быть пропорционально поглощенной энергии, затраченной на ионизацию, мало флюктуирующую около среднего значения.

В нашей проблеме мы имеем дело в общем не столько с преобразованным веществом, сколько с определенным элементар-

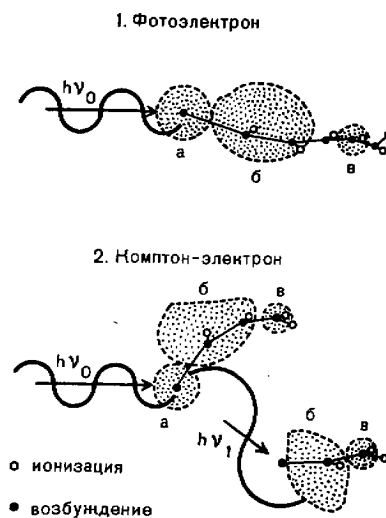


Рис. 10. Схема вторичных и третичных процессов при прохождении рентгеновских и γ -лучей.

ным процессом, с изменениями атомных связей. Такие изменения, как сказано выше, могут быть следствием ионизации или возбуждения; следует ожидать, что для этого не нужна ионизация определенного атома, а что к данной реакции может привести и передача энергии соседним атомам при ее диссипации. Ионизация не может происходить на таких больших расстояниях, чтобы энергия в процессе диссипации выродилась до величины, меньшей чем $1,5 \text{ В}$ на степень свободы (энергия активации). Об этом процессе диссипации в целом мы знаем очень мало. Поэтому мы не можем сделать определенное заключение об абсолютном значении дозы, которая приводит к одной определенной мутации с вероятностью около единицы. Тем не менее после всего сказанного мы можем ожидать, что искомая доза, выраженная в числе ионизаций на единицу объема, в 10 или 100 раз меньше, чем число атомов в единице объема.

Для сопоставления с экспериментом рассмотрим случай, когда для мутаций, возникающих при рентгеновском облучении с очень высокой частотой, а именно мутаций от нормального типа к eosin (см. табл. 10; $W \rightarrow w^c$), при дозе в 6000 P образуется в среднем одна мутация на 7000 гамет. Так как доля мутаций пропорциональна дозе, можно подсчитать, что доза в $6000 \cdot 7000 = 42\,000\,000 \text{ P}$ вызовет одну такую мутацию с вероятностью около единицы. С другой стороны, единица дозы (P) в 1 см^3 нормального воздуха создает $2 \cdot 10^9$ ионных пар, а в 1 см^3 воды или органического вещества в 1000 раз больше, а именно около $2 \cdot 10^{12}$ ионных пар; доза в $42 \cdot 10^6 \text{ P}$ соответствует приблизительно $1 \cdot 10^{20}$ ионным парам с энергией 30 эВ. Тогда из содержащихся в $1 \text{ см}^3 \cdot 1 \cdot 10^{23}$ атомов будет ионизироваться в среднем одна тысячная часть. Факт, что при этой дозе реакция происходит с почти единичной вероятностью, мы должны понимать так, что диссипация энергии осуществляется не с максимальной скоростью. Это позволяет развивать различные модельные представления, от чего мы в этом качественном обзоре проблемы пока воздержимся.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Сравнение нашей модели гена с результатами экспериментального изучения мутационного процесса в большинстве отношений имеет, как показано выше, хорошее качественное соответствие. Понимание мутирования гена как элементарного процесса в смысле квантовой теории, например, как определенных изменений в сложной атомной конфигурации, может считаться надежно установленным. Оно объясняет общий параллелизм как между спонтанным и индуцированным облучением мутационным процессом, так и многие отдельные факты. Обсудим на основе этой модели природу мутационного процесса и структуру гена.

Часть IV

Теория генных мутаций и структуры гена

1. ОБСУЖДЕНИЕ ПРОЦЕССА МУТИРОВАНИЯ ГЕНОВ

На основе изложенных выше исследований и предположений мы пришли к следующему представлению о мутационном процессе.

Мутации возникают при получении энергии извне или при колебаниях тепловой энергии, которые неизбежно связаны со статистической кинетической природой тепла и состоят в колебаниях атома в разных положениях равновесия внутри атомной связи. Если атомная связь определится структурно в определенном атоме и месте, новая конфигурация окажется устойчивой.

При случайных колебаниях температуры появляются «спонтанные» мутации; причем вероятность перехода через порог, после которого может начаться реакция, зависит от структуры затронутых атомных связей, на чем основано различие в частотах возникновения спонтанных мутаций различных генов. Распространено мнение, что спонтанное мутирование обусловлено действием «естественного» ионизирующего излучения. Все расчеты [14, 41, 66], однако, показывают, что эффект этого облучения слишком мал, чтобы обеспечить наблюдаемую частоту спонтанного мутирования. Учитывая изложенные выше положения, обращение к естественному облучению или другим источникам, вызывающим мутации, для объяснения спонтанного мутационного процесса становится излишним.

В экспериментах по радиационной генетике дополнительная энергия переносится квантами излучения. При этом анализ результатов исследований с использованием разных излучений с различной длиной волн, а также различным распределением дозы во времени в полном соответствии с модельными представлениями показывает, что в качестве вызывающего мутацию «попадания» следует рассматривать ионизацию или возбуждение атома. На рис. 10 дано схематическое изображение вторичных и третичных процессов, которыми завершается поглощение рентгеновских лучей, приводящих к ионизациям атомов или возбуждению электронов.

Представление, согласно которому мутирование генов есть индивидуальный элементарный процесс в смысле квантовой теории, пригодно для того, чтобы объяснить как спонтанный, так и индуцированный облучением мутационные процессы.

В частности, мы можем ожидать, что дальнейший анализ индуцированного облучением мутагенеза позволит сделать выводы, сближающие его с фотохимией. В обоих случаях первичный процесс состоит в возбуждении или ионизации атомов. Мо-

нохроматическое ультрафиолетовое облучение, которое в фотохимии применяют в химически гомогенных системах с совершенно определенным спектром поглощения, в мутационных исследованиях может быть использовано для того, чтобы отбирать определенные группы мутаций, которые могут возникать только при поглощении излучения определенной длины волны. С помощью примерных расчетов можно легко убедиться, что при электронных переходах вероятность перехода обычно бывает достаточно большой, чтобы ожидать изменения выхода мутаций при использовании обычного источника света.

Из фотохимии мы знаем, что первичный процесс поглощения может включать очень многие виды вторичных реакций. Первичный процесс может иметь простой переход к следующему (например, превращение малеиновой кислоты в фумаровую и обратно). Поглощение кванта энергии может также привести к диссоциации определенных связей, после чего образуется радикал или способный к реакции атом. При этом на месте атома или радикала образуется новая группа атомов из окружающей среды, в результате чего размеры молекулы увеличиваются или уменьшаются. Фотохимические реакции, в ходе которых возникают сложные вторичные реакции, в общем случае фотохимически необратимы. Соответственно можно ожидать, что в экспериментах по облучению могут возникать такие мутации, которые также необратимы при облучении.

Выше мы не рассматривали такие температурные эксперименты, в которых использовались температуры за пределами физиологически нормальных для дрожжей, так называемые температурные шоки. Как показывает обсуждение результатов этого рода исследований, при таких температурах выход мутаций происходит иначе, чем в области физиологически нормальной температуры. При объяснении этого феномена следует все-таки принимать во внимание то, что было сказано в начале первой части. Нельзя быть уверенным, есть ли прямая зависимость выхода мутаций от температуры или она опосредована, например через защитную реакцию, передачей энергии всего организма. Это предположение подтверждается тем, что при воздействии холода было обнаружено увеличение выхода мутаций [67].

В этой общей части, как уже говорилось, мы не будем касаться вопроса репродукции гена. Большинство мутаций и, следовательно, все исследования, положенные в основу наших представлений, не зависят от стадии, на которой происходит деление или репродукция гена. Однако не исключено, как заметил еще М. Демерец [58], что некоторые мутации, прежде всего у «мутабельных» аллелей, могут быть связаны с процессом репродукции гена, представляя тем самым нарушение основного свойства гена — идентично себя дублировать, или, так сказать, «неудачное рождение» гена.

2. ТЕОРИЯ СТРУКТУРЫ ГЕНА

Все до сих пор развитые представления непосредственно следуют из изучения мутационного процесса, так как полученные здесь результаты и лежат в основе нашей модели мутагенеза. Но они уже содержат, собственно, и наши представления о структуре гена.

Мутирование гена состоит в колебаниях, или диссоциации, связи в пределах (ранее определенной) атомной структуры. Можно пойти далее и представить себе ген как эту атомную структуру. Сообразно с этим физико-химическое единство (атомная структура), внутри которого может происходить мутационное событие, будет представлять собой структуру целого гена. Это представление кажется нам наиболее естественным из всех, основанных на известных нам фактах и посылах, и полностью соответствует генетическим требованиям, согласно которым ген далее обычным путем неделим и ведет себя как автономная единица.

Против этого, конечно, можно возразить. Мутации означают именно изменения атомных связей; ген можно представить себе как определенное количество вещества, состоящего из нескольких одинаковых атомов, связанных между собой. Тогда мутация — изменение (или поломка) одной атомной связи, вторая мутация означает изменение второй атомной связи и т. д. Против такого представления говорит, однако, следующее. Если предположить, что ген состоит из нескольких одинаковых единиц, то потребуются разные вспомогательные гипотезы и дополнительные предположения, чтобы удовлетворить вышеупомянутым генетическим требованиям к представлению о гене (ген как элементарная единица). Кроме того, возникают трудности для объяснения обратных мутаций: «прямая мутация» будет следствием поражения при попадании любой атомной связи из описывающих ген; однако, чтобы вызвать обратную мутацию, потребуется поражение не любой, а вполне определенной (перед этим измененной) атомной связи, что тем более невероятно, чем большей единицей является ген. Это схематически представлено на рис. 11. Но в эксперименте для некоторых пар аллелей были найдены одинаковые вероятности возникно-

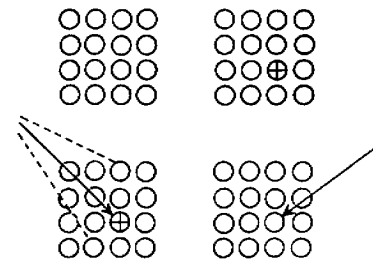


Рис. 11. Схема возникновения прямых и обратных мутаций при предположении, что ген состоит из нескольких одинаковых субъединиц. Вероятность обратных мутаций в пересчете на субъединицу, составляющую ген, меньше, чем вероятность прямых мутаций.

вения прямых и обратных мутаций (см. табл. 10); в таких случаях только что изложенное не может быть признано правильным без дополнительных допущений и фактов. Наконец, такому представлению противоречит также следующее общее положение: с течением времени первоначально гомогенный кусочек вещества, представляющий собой ген, благодаря многократно повторяющемуся мутированию должен стать гетерогенным, если не принять вспомогательную гипотезу о каком-либо автоматическом процессе регулирования его структуры; таким образом, мы опять приходим к точке зрения, в принципе похожей на нашу, согласно которой ген, как состоящий из отдельных частей, так и проявляющий определенную периодичность, представляет собой единую цельную структуру, блок атомов.

Таким образом, мы представляем себе ген как блок атомов, в котором может произойти мутация — перестановка атомов или диссоциация связей (вызываемые колебаниями тепловой энергии или передачей энергии извне) и который совершенно автономен в своих свойствах и действиях на другие гены. Пока что нет соображений, позволяющих далее конкретизировать эти представления. Мы должны сначала ответить на вопрос, представляет ли собой ген цельный, отдельный комплекс атомных связей или же незначительную часть огромной структурной единицы. Иначе говоря, представляет ли собой хромосома, подобно нитке жемчуга, беспорядочный ряд различных генов или же единый физико-химический континуум [68]. Этот вопрос, как и проблема идентичного удвоения гена перед делением клетки, может быть решен только в будущем, после того, как будет получен материал, необходимый для соответствующего анализа.

Выводы. Из развитых выше положений следуют как постановка практических вопросов для дальнейших мутационных исследований, так и выводы, имеющие значение для некоторых общебиологических и генетических представлений.

Так, несомненную ценность для определения «попадания» имеют важнейшие радиобиологические исследования, позволившие установить связь между частотой мутирования и дозой облучения, длиной волны и распределением дозы во времени; особенно важно то, что здесь разными авторами, независимо проводившими серии таких исследований, получены очень хорошо согласующиеся между собой результаты. Частота мутирования генов у дрозофилы, индуцированного рентгеновскими лучами или лучами радия, в дальнейшем может быть использована в качестве известной и хорошо воспроизводимой реакции в определенных радиобиологических и, возможно, радиофизических исследованиях. Как уже упоминалось, можно ожидать много интересного от использования монохроматического ультрафиолетового излучения. Этим методом, возможно, удастся выявить определенную специфическую группу мутаций.

До сих пор еще очень мало известно о мутабельности отдельных генов. В расширенных радиобиологических экспериментах необходимо исследовать связь между частотой мутирования отдельных генов, дозой и видом облучения. На этом пути могут быть получены результаты, которые или изменят наши нынешние представления, или усилят их и углубят. Прежде всего должно быть выяснено, как ведут себя при облучении гены с высокой и очень низкой частотой спонтанного мутирования и удовлетворяют ли они правилу, сформулированному на с. 142 о сглаживании различий в частотах спонтанного мутирования при действии излучений. Материал, полученный к настоящему времени по данному вопросу, все еще очень скудный (см. с. 126, табл. 11).

На большом материале можно будет также окончательно установить, удовлетворяется ли требование нашей модели, согласно которому при рентгеновском облучении должны появляться некоторые мутации, не возникающие спонтанно.

На большом материале для отдельных генов должны быть установлены значения фактора Вант-Гоффа, что позволит проверить заключения, следующие из табл. 14 и сформулированные на с. 142, согласно которым факторы Вант-Гоффа для генов с повышенной частотой спонтанных мутаций должны быть меньше, чем для генов с пониженной частотой мутирования.

Важными будут также результаты изучения мутагенеза при варьировании химической среды, окружающей гены и оказывающей влияние на индуцированную облучением мутабельность. Этим путем, возможно, удастся установить, участвуют ли и какие именно вторичные реакции в развитии процессов, вызываемых первичным возбуждением атомов. Весьма желательным было бы также общее точное изучение проблемы независимости частоты индуцированной облучением мутабельности от физиологического состояния облучаемой ткани; материал, полученный до сей поры (см. с. 113—115), все еще недостаточен.

Наконец, было бы очень хорошо сравнить результаты радиационной генетики, полученные на известном материале и отвечающие определенным требованиям, со специальными фотохимическими исследованиями, наиболее соответствующими нашим модельным построениям.

По представлениям многих биологов, геном — это сложная физико-химическая структура, состоящая из ряда специфических химических образований — отдельных генов. Используя мутации, модифицирующие ход развития, следовало бы изучить, в какой степени деформированные таким образом сроки развития могут мысленно проецироваться на отдельные гены. Такие гены представляются при этом неким началом цепей реакций, из которых и складываются процессы развития. С одной сто-

роны, такое представление заставляет признать высокую сложность структуры и функции гена и обсуждать проблему гена как основы физиологии развития. С другой стороны, такой подход может привести к сознательной или неосознанной критике теории клетки: до сих пор принимаемые за «единицы жизни» и блестяще оправдавшие себя в этой роли клетки могут быть заменены «элементарными единицами жизни» — генами.

Выше были изложены наши представления о гене. Гены есть физико-химические единицы; возможно, это представление описывает целую хромосому (собственно состоящую из участков, содержащих гены), представляющую собой большой комплекс атомов со многими отдельными автономными подгруппами. Такие гены не могут непосредственно отображать морфогенетические особенности организма: они должны мыслиться лишь как «стартовые точки» развития. Такой геном, однако, вполне может мыслиться как основа наследственно обусловленного специфического морфогенеза, в котором вырисовываются постоянные, определяющие форму и функцию, структуры клетки [68]. От изменений отдельных частей генома, (генных мутаций) будет зависеть специфическим образом общее функционирование клетки, а вместе с ним и ход развития. При этом можно не разлагать клетку на гены, и «старт» развития будет связан не с отдельным геном, а с функцией целой клетки или же будет скрыт во внутриклеточных процессах, последовательность которых контролируется геномом.

Эти последние рассуждения базируются на еще менее прочной основе, чем наша модель гена. Здесь то или иное общее представление зависит от конкретной постановки вопроса. И мы верим, что для смежных областей также будет целесообразно пользоваться представлением о гене, которое основано, как мы уже отмечали выше, на адекватном обобщении фактического материала, полученного при изучении мутационного процесса.

Л и т е р а т у р а

1. *Serebrovsky A.S.* A general scheme for the origin of mutations//Amer. Nat.— 1929.— Vol. 63.
2. *Goldshmidt R.* The gene//Quart. Rev. Biol.— 1928.— Vol. 3.
3. *Muller H.J.* Further changes in the white-eye series of *Drosophila* and their bearing on the manner of occurrence of mutations//J. Exp. Zool.— 1920.— Vol. 31.
4. *Muller H.J.* Variation due to change in the individual gene//Amer. Nat.— 1922. Vol. 56.
5. *Muller H.J.*//Mutation. Eugen., Genet. and the Fam.— 1923.— Vol. 1.— P. 106.
6. *Muller H.J.* Quantitative methods in genetic research//Amer. Nat.— 1927.— Vol. 61.
7. *Muller H.J.* Artificial transmutation of the gene//Science. (N. Y.) — 1927.— Vol. 66.
8. *Muller H.J.* The gene as the basis of life//Proc. Int. Congr. Plant. Sci.— 1929.— Vol. 1.
9. *Muller H.J.* The problem of genic modification//Verh. 5 Intern. Kongr. Vererb.— 1928.— Vol. 1.
10. *Muller H.J.* The production of mutations by X-rays//Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).— 1928.— Vol. 14.
11. *Muller H.J.* Radiation and genetics//Amer. Nat.— 1930.— Vol. 64.
12. *Muller H.J.* The effects of Roentgen rays upon the hereditary material//The science of radiology.— Springfield.— 1934.
13. *Stubbe H.* Probleme der mutationsforschung//Frankf. Wissensch. Woche.— 1934.— Bd 1.
14. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Die bisherigen Ergebnisse der Strahlengenetik//Erg. med. Strahlenf.— 1931.— Bd 5.
15. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* The experimental production of mutations//Biol. Reviews.— 1934.— Vol. 9.
16. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Mutations of the gene in different directions//Proc. 6 Int. Congr. Genet. 1932.— P. 1.
17. *Johnston O., Winchester A.M.* Studies on reverse mutations in *Drosophila melanogaster*//Amer. Nat.— 1934.— Vol. 68.
18. *Berg R.L.* The relative mutation frequencies in *Drosophila* chromosomes//C. R. Acad. Sci. URSS (Russ.).— 1934.
19. *Schapiro N., Serebrovskaja R.* Relative mutability of the X- and second chromosomes of *Drosophila melanogaster*//C. R. Acad. Sci. URSS (Russ.).— 1934.
20. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Does X-ray treatment produce a genetic after-effect?//Zurn. Eksper. Biol. (Russ.).— 1930.— Bd 6.
21. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Einige Versuche an *Drosophila melanogaster* über die Art der Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Mutationprozess//Arch. Entwmech.— 1931a.— Bd 124.
22. *Grüneberg H.* Über die seitliche Begrenzung genetischer Röntgenwirkungen bei *Drosophila melanogaster*//Biol. Z.— 1931.— Bd 51.
23. *Stadler L.J.* Some genetic effects of X-rays in plants//J. Hered.— 1930.— Vol. 21.
24. *Moore W.G.* A comparison of the frequency of visible mutations produced by X-ray treatment in different developmental stages in *Drosophila*//Genetics.— 1934.— Vol. 19.
25. *Neuhaus M.* The mutability of the locus of bobbed in *Drosophila melanogaster*//Biol. Zurn. (Russ.).— 1934.— Vol. 3.
26. *Schapiro N., Neuhaus M.* Versuch einer vergleichenden Analyse des Mutationsprozesses bei Männchen und Weibchen von *Drosophila melanogaster*//Biol. Zurn. (Russ.).— 1933.— Vol. 2.
27. *Sidorov B.N.* Zur Frage über die Wirkung der X-Strahlen auf den Mutationsprozess in unreifen Geschlechtsellen der Männchen von *Drosophila melanogaster*//Zurn. Eksper. Biol. (Russ.).— 1931.— Bd 7.
28. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Zur Frage über das Funktionieren der Gene in den Kleinzellen//Zurn. Eksper. Biol. (Russ.).— 1930.— Bd 6.
29. *Serebrovsky A.S.* Erzeugung von Mutationen durch Röntgenbestrahlung Bei *Drosophila melanogaster*//Zurn. Eksp. Biol. (Russ.).— 1928.— Vol. 4.
30. *Belgovskij M.* Effect of hybridization on the mutability of the white gene in *Drosophila simulans*//C. R. Acad. Sci. URSS (Russ.).— 1934.
31. *Demerec M.* What is a gene?//J. Hered.— 1933.— Vol. 24.
32. *Demerec M.* The effect of X-ray dosage on sterility and number of lethals in *Drosophila melanogaster*//Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).— 1933.— Vol. 19.

33. *Hanson F.B., Heys F.* An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in *Drosophila*//Amer. Nat. — 1929. — Vol. 63.
34. *Hanson F.B., Heys F.* Radium and lethal mutations in *Drosophila*//Amer. Nat. — 1932. — Vol. 66.
35. *Oliver C.P.* The effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutation//Science. — 1930. — Vol. 71.
36. *Oliver C.P.* An analysis of the effect of varying the duration of X-ray treatment upon the frequency of mutations//Z. Ind. Abst. Vererb. — 1932. — Bd 61.
37. *Schechtmann J.* Der Mutationseffekt und die quantitative Gesetzmässigkeit der Röntgenstrahlenwirkung//Zurn. Eksper. Biol. (Russ.). — 1930. — Bd 6.
38. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Beziehungen zwischen der Mutationsrate und der Dosis und Art der Bestrahlung//4 Int. Radiologenkongr. — 1934. — Bd 49.
39. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Beziehungen zwischen der Mutationsrate und der Dosis und Art der Bestrahlung//4 Int. Radiologenkongr. — 1934. — Bd 2.
40. *Zimmer K.G.* Ein Beitrag zur Frage nach der Beziehung zwischen Röntgenstrahlendosis und dadurch ausgeloster Mutationsrate//Strahlentherapie. — 1934. — Bd 1.
41. *Efroimson W.P.* Die transmutierende Wirkung der X-Strahlen und das Problem der genetischen Evolution//Biol. Zbl. — 1931. — Bd 51.
42. *Hanson F.B., Heys F., Stanton E.* The effect of increasing X-ray voltages on the production of lethal mutations in *Drosophila*//Amer. Nat. — 1931. — Vol. 65.
43. *Pickhan A.* Vergleich der mutationsauslösenden Wirkung von gleichen Dosen Röntgen und Gammastrahlen//4 Intern. Radiologenkongr. — 1934. — Bd 2.
44. *Patterson J.T.* Continuous versus interrupted irradiation and the rate of mutation in *Drosophila*//Biol Bull. — 1931. — Vol. 61.
45. *Timofeeff-Ressovsky N. W., Zimmer K. G.* Strahlen genetische Zeitfaktorversuche an *Drosophila melanogaster*//Strahlentherapie. — 1935. — Bd 53.
46. *Medvedev N.N.* The production of mutations in *Drosophila melanogaster* by the combined influence of X-rays and salts of heavy metals//C. R. Acad. Sci. URSS (Russ.). — 1933.
47. *Harris B.B.* The effects of aging of X-rayed males upon mutation frequency in *Drosophila*//J. Hered. — 1929. — Vol. 20.
48. *Muller H.J., Altenburg E.* The rate of change of hereditary factors in *Drosophila*//Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1919. — Vol. 17. — P. 10.
49. *Muller H.J.* The measurement of gene mutation rate in *Drosophila*//Genetics. — 1928. — Vol. 13.
50. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Rückgenmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. IV. Röntgenmutationen in verschiedenen Richtungen am white-Locus von *Drosophila melanogaster*//Z. Ind. Abst. Vererb. — 1933b. — Bd 65.
51. *Patterson J.T., Muller H.J.* Are progressive mutations produced by X-rays//Genetics. — 1930. — Vol. 14.
52. *Timofeeff-Ressovsky N.W.* Rückmutationen und die Genmutabilität in verschiedenen Richtungen. III. Röntgenmutationen in entgegengesetzten Richtungen am forked-Locus von *Drosophila melanogaster*//Z. Ind. Abst. Vererb. — 1933a. — Bd 64.
53. *Demerec M.* The behavior of mutable genes//Verh. 5 Int. Kongr. Vererb. — 1928. — Bd 1.
54. *Demerec M.* Mutable genes in *Drosophila virilis*//Proc. Int. Congr. Plant Sci. — 1929. — Vol. 1.
55. *Stubbe H.* Labile Gene//Bibliogr. Genet. — 1933. — Vol. 10.
56. *Demerec M.* Changes in the rate of mutability of the mutable miniature gene of *Drosophila virilis*//Proc. Nat. Acad. Sci (USA). — 1929. — Vol. 15.
57. *Demerec M.* Genetic factors stimulating mutability of the miniature-gamma wing-character of *Drosophila virilis*//Proc. Nat. Acad. Sci (USA). — 1929. — Vol. 15.
58. *Demerec M.* Effect of temperature on the rate of change of the unstable miniature-3-gamma gene of *Drosophila virilis*//Proc. nat. Acad. Sci. (USA). — 1932. — Vol. 18.
59. *Demerec M.* Effect of X-rays on the rate of change in the unstable miniature-3-gene of *Drosophila virilis*//Proc. nat. Acad. Sci. (USA). — 1934. — Vol. 20.
61. *Dessauer F.* Über einige Wirkungen von Strahlen Internat//Z. angew. Phys. — 1922. — Bd 12. — S. 38.
62. *Friedrich W., Zimmer K.* Probleme der Dosismessung in der Praxis//Strahlentherapie. — 1934. — Bd 51.
63. *Bonhoeffer K.F., Harteck P.* Grundlagen der Photochemie. — Dresden. 1933.
64. *Eggert J.* Lehrbuch der physikalischen chemie. — Leipzig, 1929.
65. *Gunther P.* Reaktionsanregung durch Röntgenstrahlen und durch Ionen//Erg. d. techn. Röntgenkunde. — 1934. — Bd 4.
66. *Muller H.J., Mott-Smith E. B.* Evidence that natural radioactivity is inadequate to explain the frequency of natural mutations//Proc. nat. Acad. Sci. (USA). — 1930. — Vol. 16.
67. *Gottschewski G.* Untersuchungen an *Drosophila melanogaster* über die Umstimmbarkeit des Phänotypus und Genotypus durch Temperatureinflüsse//Z. Ind. Abst. Vererb. — 1934. Bd. 67.
68. *Koltzoff N.K.* Physikalisch-chemische Grundlage der Morphologie//Biol. Zbl. — 1928. — Bd 48.