

---

### III

## Мутации

Und was in schwankender  
Erscheinung schwebt,  
Befestiget mit dauernden Gedanken.  
Goethe<sup>1</sup>

#### 23. «Скачкообразные» мутации — поле действия естественного отбора

Основные факты, которые мы только что выдвинули в доказательство устойчивости, приписываемой генной структуре, может быть, хорошо известны, и не покажутся нам очень убедительными. Но на этот раз поговорка, что исключения подтверждают правило, действительно верна. Если бы не было исключений в сходстве между детьми и родителями, мы были бы лишены не только прекрасных экспериментов, открывших нам механизм наследственности, но и грандиозного эксперимента природы, кующего виды в процессе естественного отбора наиболее приспособленных.

Разрешите мне взять последнюю важную проблему отправным пунктом для того, чтобы представить относящиеся сюда факты, опять же с извинением и напоминанием, что я не биолог.

Как мы теперь знаем, Дарвин ошибался, когда считал, что материалом, на основе которого действует естественный отбор, являются небольшие непрерывные, случайные изменения, обязательно встречающиеся даже в наиболее однородной популяции, ибо доказано, что эти изменения не наследуются. Этот факт достаточно важен, чтобы его кратко проиллюстрировать. Если вы возьмете чистосортный ячмень и измерите у каждого колоса длину остей, а затем полученный результат представите графически, то получите колоколообразную кривую. На рис. 12 на оси ординат указано количество колосьев с определенной длиной остей, а на оси абсцисс — длина остей. Как видно, преобладает известная средняя длина остей, а отклонение в ту или другую сторону наблюдается с определенной частотой. Теперь выберите группу колосьев, обозначенную на рисунке красным, с остями, заметно превосходящими среднюю длину, но группу достаточно многочисленную, чтобы

---

<sup>1</sup>И то, что носится в туманных очертаниях, закрепляется в прочных мыслях. — Гете.

при посеве в поле она дала новый урожай. Прodelывая подобный опыт, Дарвин ожидал бы, что для нового урожая кривая сдвинется вправо. Другими словами, он ожидал бы, что в результате отбора увеличится число колосьев со средней длиной остей. Однако этого не случится, если использовать действительно чистосортный ячмень. Новая статистическая кривая, полученная для отобранного урожая, будет подобна первой, и то же самое произойдет, если для посева отобрать колосья с очень короткими остями.

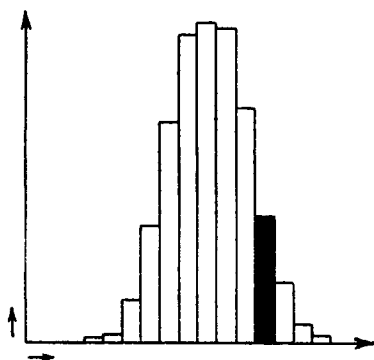


Рис. 12. Статистика длины остей чистосортного ячменя. Черная группа должна быть отобрана для посева (данные подобраны только для иллюстрации)

Отбор не дает результата, потому что малые, непрерывные различия не наследуются. Они, очевидно, не обусловлены строением наследственного вещества, они случайны. Но около 40 лет назад голландец де Фриз открыл, что в потомстве даже совершенно чистосортных линий появляется очень небольшое число особей — скажем, две или три на десятки тысяч — с небольшими, но скачкообразными изменениями. Выражение *скачкообразные* означает в этом случае не то, что изменения очень значительны, а только факт прерывистости, так как между неизменными особями и немногими измененными нет промежуточных форм. Де Фриз назвал это *мутацией*. Здесь существенна именно прерывистость. Физику она напоминает квантовую теорию — там тоже не наблюдается промежуточных ступеней между двумя соседними энергетическими уровнями атома. Физик был бы склонен мутационную теорию де Фриза фигурально назвать квантовой теорией биологии. Позже мы увидим, что это значительно больше, чем фигуральное выра-

жение. Своим происхождением мутации действительно обязаны «квантовым скачкам» в генной молекуле. Но квантовой теории было только два года от роду, когда де Фриз впервые опубликовал свое открытие (в 1902 г). Неудивительно, что потребовалась жизнь целого поколения, чтобы установить тесную связь между ними!

24. *Они действительно размножаются, то есть они полностью наследуются*

Мутации наследуются так же хорошо, как первоначальные неизменные признаки. Например, в первом урожае ячменя, рассмотренном выше, могло оказаться несколько колосьев с размером остей, далеко выходящим за пределы изменчивости, скажем, совсем без остей (см. рис. 12). Они могли представлять дефризовскую мутацию и стали бы поэтому размножаться, то есть все их потомки были бы также без остей.

Следовательно, с одной стороны, мутация определенно является изменением в наследственном багаже и обуславливается каким-то изменением наследственной субстанции. В самом деле, большинство важных экспериментов, открывших нам механизм наследственности, состояло в тщательном анализе потомства, полученного путем скрещивания мутировавших (а во многих случаях даже множественно мутировавших) индивидуумов с немутировавшими. С другой стороны, благодаря свойству действительно передаваться потомкам, мутации служат также подходящим материалом и для естественного отбора, который может работать над ними и производить виды, как это описано Дарвином, элиминируя неприспособленных и сохраняя наиболее приспособленных.

Необходимо только в дарвиновской теории его «небольшие случайные изменения» заменить мутациями (совсем как в квантовой теории «квантовый переход» заменяет собой «непрерывное изменение энергии»). Во всех других отношениях в теории Дарвина оказались необходимыми лишь очень небольшие изменения, во всяком случае, если я правильно понимаю точку зрения, которой придерживается большинство биологов<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup>Широко обсуждался вопрос о том, не помогает ли естественному отбору (если не заменяет его) тенденция проявления полезных или выгодных мутаций. Моя личная точка зрения по этому вопросу не имеет значения. Но необходимо оговорить, что возможность «направленных мутаций» не принимается во внимание в дальнейшем изложении. Более того, я не могу обсуждать взаимодействие генов — «модификаторов» и «полимерных» генов, каким бы важным ни было это обстоятельство для действительного механизма отбора и эволюции.

25. *Локализация.* Теперь мы должны рассмотреть некоторые важнейшие факты и представления, касающиеся мутаций, опять-таки в несколько догматической форме, не показывая, как эти факты и представления возникли один за другим из экспериментальных данных.

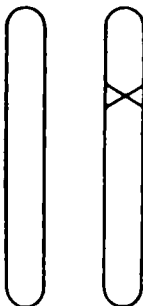


Рис. 13. Гетерозиготный мутант. Крестом отмечен мутировавший ген.

Мы должны были бы ожидать, что определенная мутация вызывается изменением в определенной области одной из хромосом. Это так и есть. Важно констатировать, что это изменение происходит только в одной хромосоме и не возникает одновременно в соответствующем локусе гомологичной хромосомы. Схематически это показано на рис. 13, где крестом отмечен мутировавший локус. Факт, что затронута только одна хромосома, обнаруживается, когда мутировавшая особь (часто называемая *мутантом*) скрещивается с немутировавшей. При этом ровно половина потомства обнаруживает мутантный признак, а половина — нормальный. Это и есть именно то, чего следует ожидать в результате расхождения у мутанта двух хромосом в мейозе и что показано весьма схематично на рис. 14. На этом рисунке приведена родословная, где каждый индивидуум (трех последовательных поколений) представлен просто парой хромосом. Пожалуйста, учтите, что если бы обе хромосомы мутанта были изменены, то все дети имели бы одну и ту же (смешанную) наследственность, отличную от наследственности каждого родителя.

Но экспериментировать в этой области не так просто, как могло показаться из вышесказанного. Дело усложняется вторым важным обстоятельством, а именно тем, что мутации весьма часто бывают скрытыми. Что это значит?

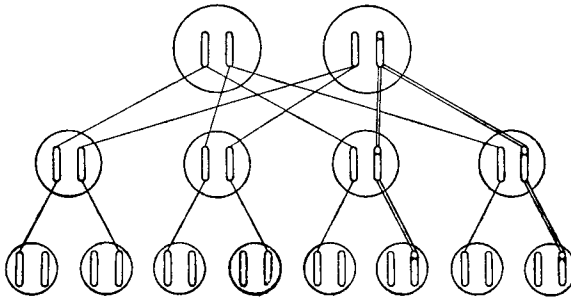


Рис. 14. Наследование мутации. Одинарные линии указывают передачу нормальной хромосомы, а двойные — передачу мутировавшей хромосомы. Хромосомы третьего поколения, происхождение которых не указано, приходят невключенными в схему супругов особей второго поколения. Предполагается, что эти супруги не родственны и свободны от мутаций

У мутантной особи две «копии шифровального кода» не одинаковы; они представляют два различных «толкования» или две «версии», во всяком случае в том месте, где произошла мутация. Может быть, полезно указать сразу, что хотя это и соблазнительно, но было бы совершенно неверно рассматривать первоначальную версию как «ортодоксальную», а мутантную версию как «еретическую». Мы должны рассматривать их в принципе как равноправные, ибо и нормальные признаки в свое время возникли путем мутаций.

Действительно, признаки мутантного индивидуума, как общее правило, соответствуют или той, или другой версии, причем эта версия может быть как нормальной, так и мутантной. Версия, которой следует особь, называется *доминантной*, а противоположная — *рецессивной*; другими словами, мутация называется доминантной или рецессивной в зависимости от того, проявляет ли она свой эффект сразу или нет.

Рецессивные мутации даже более часты, чем доминантные, и бывают весьма важными, хотя они и не сразу обнаруживаются. Чтобы изменить свойства организма, они должны присутствовать в обеих хромосомах (рис. 15). Такие индивидуумы могут быть получены, когда два одинаковых рецессивных мутанта скрещиваются между собой или когда мутант скрещивается сам с собой. Последнее возможно у гермафродитных растений и происходит самопроизвольно. Простое рассуждение показывает, что в этих случаях около четверти потомства будет иметь внешность мутанта.

## 26. Введение некоторых специальных терминов

Для большей ясности здесь следует объяснить некоторые специальные термины. То, что я называю *версией шифровального кода*, будь она нормальной или мутантной, принято обозначать термином *аллель*. Когда версии различны, как это показано на рис. 13, особь называется *гетерозиготной* по отношению к этому локусу. Когда они одинаковы, как, например, у немутировавших особей или в случае, изображенном на рис. 15, они называются *гомозиготными*. Таким образом, рецессивные аллели влияют на признаки только в гомозиготном состоянии, тогда как доминантные аллели производят один и тот же признак как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии.

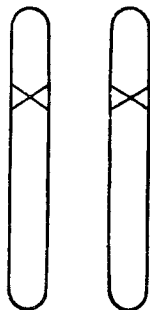


Рис. 15. Гомозиготный мутант, полученный в одной четверти потомства при самооплодотворении гетерозиготных мутантов (см. рис. 13) или при скрещивании их между собой

Цвет очень часто доминирует над его отсутствием (или белой окраской). Например, горох будет цвести белыми цветами только тогда, когда он имеет *рецессивный аллель, ответственный за белый цвет* в обеих соответствующих хромосомах, то есть когда он *гомозиготен по белому*, в этом случае он будет давать чистое потомство — все его потомки будут белыми. Но уже один *красный аллель* (в то время как другой белый — *гетерозиготная особь*) сделает цветок красным и совершенно таким же сделают его и два красных аллеля (*гомозиготная особь*). Различие последних двух случаев станет выявляться только в потомстве, когда гетерозиготные красные будут производить некоторое количество белых потомков, а гомозиготные красные будут давать чистое потомство.

То, что две особи могут быть совершенно подобными по внешности и, однако, различаться наследственно, столь важно, что желательно дать этому точную формулировку. Генетик говорит, что у особей один

и тот же *фенотип*, но различный *генотип*. Содержание предыдущих параграфов может быть, таким образом, суммировано в кратком, но очень специальном выражении: *рецессивный аллель влияет на фенотип, только когда генотип гомозиготен*.

Мы будем прибегать время от времени к этим специальным выражениям, напоминая читателю их значение, когда это необходимо.

### 27. *Вредное действие*

#### *родственного скрещивания*

Рецессивные мутации, пока они гетерозиготны, не служат, конечно, материалом для естественного отбора. Если мутации вредны, как это часто бывает, они не отбрасываются, потому что скрыты.

Отсюда следует, что очень большое количество неблагоприятных мутаций может накапливаться и не причинять непосредственного вреда. Но они, конечно, передаются половине потомства, и это наблюдается как у человека, так и у животных, особенно домашних, хорошие физические качества которых имеют для нас большое значение.

На рис. 14 предполагается, что мужской индивидуум (скажем, для конкретности, я сам) несет такую рецессивную вредную мутацию в гетерозиготном состоянии, которая не проявляется. Предположим, что моя жена не имеет ее. Тогда половина наших детей (см. второй ряд) будет также нести ее, и притом опять в гетерозиготном состоянии, если все они вступят в брак с немутантными партнерами (на рисунке опущены, чтобы избежать путаницы), четвертая часть наших внуков в среднем будет нести эту мутацию.

Никакой опасности вредных проявлений не возникнет до тех пор, пока такие индивидуумы не переженятся. Тогда, как показывает простой расчет, четвертая часть их детей окажется гомозиготной и проявит вредную мутацию. За исключением самооплодотворения (возможного только у гермафродитных растений), наибольшую опасность представлял бы брак между моим сыном и моей дочерью. Каждый из них имеет одинаковые шансы быть в скрытом виде или затронутым, или не затронутым мутацией, и потому одна четвертая часть кровосмесительных союзов была бы опасной, поскольку четвертая часть детей от таких браков проявляла бы вредный признак. Опасность для каждого отдельного ребенка, рожденного при кровосмешении, равна, таким образом, 1:16.

Подобные рассуждения показывают, что опасность для потомства в случае брака моих внуков, которые в то же время являются двоюродными братом и сестрой, равна 1:64. Это уже не кажется таким страш-

ным, и действительно, последний случай брака обыкновенно считается терпимым. Но не надо забывать, что мы анализировали последствия только одного скрытого повреждения у одного партнера из пары предков (я и моя жена). В действительности же оба они, весьма возможно, несут в себе более чем один скрытый недостаток. Если вы знаете, что носите определенный скрытый недостаток, то должны предполагать с вероятностью 1:8, что ваши двоюродные братья и сестры также разделяют его с вами!

Эксперименты с растениями и животными, по-видимому, указывают, что кроме сравнительно редких серьезных дефектов имеется масса мелких, случайные комбинации которых ухудшают в целом потомство от родственных скрещиваний. Поскольку мы более не склонны избавляться от неудачных потомков тем жестоким путем, каким пользовались спартанцы<sup>3</sup>, мы должны обращать весьма серьезное внимание на близкородственные браки у человека, для которого естественный отбор наиболее приспособленных ограничен и даже, более того, обращен в свою противоположность. Антиселективное действие современных массовых убийств здоровых юношей всех национальностей вряд ли оправдывается соображениями, что в более первобытных условиях война могла положительно влиять на отбор, давая возможность выжить наиболее приспособленным племенам.

## 28. Общие замечания

Представляется удивительным, что рецессивные аллели в гетерозиготном состоянии полностью подавляются доминантными и совершенно не производят видимого действия. Надо, во всяком случае упомянуть, что имеются и исключения. Когда гомозиготный белый львиный зев скрещивается с гомозиготным малиновым, все непосредственные потомки оказываются промежуточными по окраске, то есть розовыми (а не малиновыми, как можно было ожидать).

Более важный случай двух аллелей, выявляющих свое действие одновременно, наблюдается в группах крови, но мы не можем вдаваться здесь в подробности. Я не был бы удивлен, если бы в конце концов оказалось, что рецессивность может быть различной степени и что ее обнаружение зависит от чувствительности приемов, применяемых при изучении фенотипа<sup>4</sup>.

<sup>3</sup>Слабых или уродливых детей сбрасывали со скалы, чтобы избавиться от слабых и больных потомков. — *Прим. перев.*

<sup>4</sup>Поиски чувствительных методов выявления рецессивных аллелей в организме



Здесь, может быть, следует сказать несколько слов об истории генетики. Открытием законов передачи последующим поколениям признаков, которыми различались родители, и, в частности, открытием рецессивных и доминантных признаков мы обязаны всемирно известному августинскому аббату Грегору Менделю (1822–1884 гг.). Мендель ничего не знал о мутациях и хромосомах. В своем монастырском саду в Брюнне (Брно) он выращивал садовый горошек, культивируя различные сорта, скрещивая их и наблюдая потомство в 1, 2, 3-м... поколениях. Вы можете сказать, что он экспериментировал с мутантами, найдя их уже готовыми в природе. Результаты он опубликовал еще в 1866 г. в «Naturforschender Verein in Brünn». Никто, казалось, не интересовался занятиями аббата и никто, конечно, не имел ни малейшего представления о том, что в XX столетии его открытие станет путеводной звездой совершенно новой науки, возможно, наиболее интересной в наши дни. Его работа была совершенно забыта, и ее снова открыли только в 1900 г. одновременно и независимо друг от друга Корренс, де Фриз и Чермак.

*29. Необходимо, чтобы мутации были редким событием*

До сих пор мы обращали внимание на вредные мутации, которые, может быть, более многочисленны; однако следует отметить, что мы встречаемся и с полезными мутациями.

Если самопроизвольная мутация представляет собой небольшую ступеньку в развитии вида, то создается впечатление, что это изменение «испытывается» вслепую, с риском, что оно может оказаться вредным и в этом случае будет автоматически исключено. Отсюда вытекает один очень важный вывод.

Чтобы быть подходящим материалом для работы естественного отбора, мутации должны быть достаточно редким событием, какими они в действительности и оказываются. Если бы мутации были настолько частыми, что существовала бы большая вероятность появлений у одной особи, скажем, дюжины различных мутаций, то вредные, как правило, преобладали бы над полезными, и виды, вместо того чтобы улучшаться путем отбора, оставались бы неулучшенными или погибали. Сравнительный консерватизм, являющийся результатом высокой устойчивости генов, имеет очень существенное значение. Аналогию этому можно

---

человека представляют одну из важнейших проблем медицинской генетики. Разработка этих методов позволит выявить скрытые носители многих заболеваний, наследующиеся по рецессивному типу, что значительно облегчит борьбу с наследственными болезнями. На этом пути уже достигнуты первые успехи — *Прим. перев.*

усмотреть, например, в работе сложного оборудования на каком-нибудь заводе. Для улучшения его работы необходимо вводить различные новшества, даже непроверенные раньше. Но чтобы выяснить, как влияют они на качество продукции, важно вводить их по одному, оставляя без изменения остальное оборудование.

### 30. Мутации, вызванные рентгеновскими лучами

Мы теперь должны рассмотреть серию чрезвычайно остроумных генетических исследований, которые окажутся наиболее существенными для нашего анализа.

*Частоту мутаций* в потомстве — так называемый темп мутирования — можно увеличить во много раз по сравнению с естественным мутационным темпом, если подвергнуть родителей рентгеновскому или  $\gamma$ -облучению. Мутации, вызванные таким путем, ничем (за исключением большей частоты) не отличаются от возникающих самопроизвольно, и создается впечатление, что каждая естественная мутация может быть также вызвана рентгеновскими лучами.

В обширных культурах *Drosophila* многие мутации неоднократно повторяются; они локализируются в хромосоме, как это описано в § 16, и даже получили специальные названия. Были обнаружены так называемые множественные аллели, то есть две (или более) различные «версии» или два «чтения» (в добавление к нормальной, немутировавшей) в том же месте хромосомного кода. Это означает, что имеются не только два, но три и больше изменений в данном локусе, причем каждые два из них находятся один к другому в отношении доминантности-рецессивности, когда они оказываются одновременно на своих соответствующих местах в двух гомологичных хромосомах<sup>5</sup>.

Эксперименты с мутациями, вызванными рентгеновскими лучами, создают впечатление, что каждый отдельный «переход», скажем, от нормального индивидуума к мутанту или наоборот, имеет свой индивидуальный «коэффициент», характеризующий число потомков, которые оказываются мутировавшими в данном направлении, если перед зарождением этих потомков родители получили единичную дозу рентгеновских лучей.

---

<sup>5</sup>Это не совсем точно. Отмечено, что за исключением «дикого» (обычного) аллеломорфа остальные чаще ведут себя не как доминантные и в сочетании дают промежуточные формы. — *Прим. перев.*

31. *Первый закон.*  
*Мутация — единичное событие*

Более того, законы, управляющие частотой проявления индуцированных мутаций, крайне просты. Я следую здесь классификации Н. В. Тимофеева-Ресовского [«Biological Reviews» (vol. 9, 1934)]. В значительной степени она основывается на прекрасной работе этого автора.

*Частота мутаций прямо пропорциональна дозе облучения, — гласит первый закон, — так что можно фактически говорить (как я это и делал) о коэффициенте увеличения.*

Мы так привыкли к прямой пропорциональности, что склонны недооценивать далеко идущие последствия этого закона. Чтобы оценить их, давайте вспомним, что стоимость товара, например, не всегда зависит от его количества. Скажем, вы купили полдюжины апельсинов, лавочник был обрадован, и, если вы потом решили взять у него дюжину, он, возможно, отдаст ее вам вдвое дешевле. В неурожайные годы может случиться совсем обратное.

В нашем случае мы заключаем, что первая половина дозы излучения, вызвав, скажем, одну мутацию на 1000 потомков, в то же время совсем не повлияла на остальных потомков ни в сторону предрасположения их к мутациям, ни в сторону иммунизации против мутаций. В противном случае вторая половина дозы не вызвала бы снова именно одной мутации на 1000. Мутация, таким образом, не является накопленным результатом последовательного облучения в малых дозах, которые усиливали бы одна другую. Мутация — единичное явление, происходящее в хромосоме под воздействием рентгеновских лучей. Что же это за явление?

32. *Второй закон.*  
*Локализация события*

На это отвечает второй закон.  
*Если вы изменяете качество рентгеновского излучения (длину волны) в широких пределах от длинноволнового до довольно коротковолнового, коэффициент остается постоянным при условии, что доза облучения (в единицах рентген) остается неизменной.*

Иначе говоря, коэффициент не изменяется, если вы измеряете дозу облучения числом ионов, образующихся в единице объема подходящего стандартного вещества в течение времени, когда родители подвергаются облучению.

В качестве стандартного вещества выбирают воздух не только для удобства, но и потому, что ткани организмов состоят из элементов

того же среднего атомного веса, как и воздух. Нижний предел числа ионизаций или сопровождающих их процессов<sup>6</sup> (возбуждений) в тканях получают умножением числа ионизаций в воздухе на отношение их плотностей. Таким образом, совершенно ясно (и это подтверждают более детальные исследования), что явление, вызывающее единичную мутацию, это и есть как раз ионизация (или какой-то другой процесс), происходящая внутри некоторого «критического» объема зародышевой клетки. Каков же этот критический объем? Он может быть установлен на основе наблюдающейся частоты мутирования путем следующего рассуждения. Если при дозе 50000 ионов на  $1 \text{ см}^3$  вероятность мутации для каждой отдельной гаметы, находящейся в облучаемом пространстве, равна 1:1000, то критический объем — «мишень», в которую надо «попасть» ионизирующей частице, чтобы возникла эта мутация, будет только  $1/1000$  от  $1/50000 \text{ см}^3$ , то есть, иначе говоря, одна пятидесяти-миллионная доля кубического сантиметра. Данные здесь не точны, и я их привел только для иллюстрации. В действительности при расчете мы следуем М. Дельбрюку (совместная работа его с Н. В. Тимофеева-Ресовским и К. Г. Циммером)<sup>7</sup>. Эта же работа послужит основным источником при изложении теории в следующих двух главах. По Дельбрюку этот объем равен почти 10 средним атомным расстояниям, взятым в кубе, и содержит, таким образом, только около 1000 атомов. Простейшее истолкование этого результата сводится к тому, что имеется достаточная вероятность возникновения данной мутации, если ионизация (или возбуждение) происходит не далее, чем на расстоянии около 10 атомов от определенного места в хромосоме (более детально мы это обсудим далее).

В работе Н. В. Тимофеева-Ресовского содержится практический намек, о котором я не могу здесь не упомянуть, хотя он, конечно, не имеет отношения к настоящему исследованию. В наши дни у человека много возможностей подвергнуться облучению рентгеновскими лучами. Опасность их действия хорошо всем известна. Медицинские сестры и врачи-рентгенологи, постоянно имеющие дело с рентгеновскими лучами, обеспечиваются специальной защитой в виде свинцовых ширм, фартуков и т. д. Дело, однако, в том, что даже при успешном отражении этой неизбежной опасности, грозящей индивидууму, существует

<sup>6</sup>Нижний предел, потому что эти другие процессы не учитываются при измерении ионизации, но могут иметь значение при вызывании мутаций.

<sup>7</sup>Nachr. a. d. Biologie d. Ges. d. Wiss. Göttingen, 1, 189 (1935).

косвенная опасность возникновения небольших вредных мутаций в зачатковых клетках, мутаций таких же, как и те, с которыми мы встречались, когда речь шла о неблагоприятных результатах родственного скрещивания. Говоря более ясно, хотя, возможно, это звучит и немного наивно, опасность брака между двоюродными братом и сестрой может быть значительно увеличена тем, что их бабушка в течение долгого времени работала медсестрой в рентгеновском кабинете. Это не должно быть поводом для беспокойства отдельного человека. Но всякая возможность постепенного заражения человеческого рода нежелательными скрытыми мутациями должна интересовать человеческое общество<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup>Опасности усиления мутационного давления для будущего человечества вследствие повышения радиационного фона, особенно после создания и испытания ядерного оружия и использования все большего количества химических веществ в повседневной жизни, в настоящее время уделяется большое внимание. Работами советских ученых показано, что нет генетически безвредной дозы радиации. — *Прим. перев.*