

ВЕСТНИК **АКАДЕМИИ НАУК** **СССР**



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

МОСКВА 1967 ДЕКАБРЬ **12**

ПРОБЛЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ

СУДЬБА МУТАЦИЙ В ПОПУЛЯЦИЯХ

(Постановка проблемы и некоторые направления ее разработки)

Профессор

Н. В. ТИМОФЕЕВ-РЕСОВСКИЙ

Я позволю себе кратко — и неизбежно афористично — высказать несколько положений, исходя из которых только и можно ставить конкретно радиационно-генетическую проблему о влиянии добавочного давления мутационного процесса на популяции.

Проблему роли увеличения мутационного давления под влиянием либо повышения фона радиации либо рассеяния иногда более или менее мощных мутагенов можно решать лишь в связи с общим состоянием современных представлений и еще, к сожалению, незавершенных экспериментальных исследований в области общего учения о генетике популяций и механизмах микроэволюционного процесса. Вне такого подхода в сущности трудно и, может быть, даже рискованно собирать материал, а уж интерпретировать его — совсем безнадежно.

Не всем генетикам еще ясно, что неизбежной «печкой, от которой приходится танцевать», является знаменитая формула Г. Харди, согласно которой в бесконечно большой популяции, какова бы ни была исходная генотипическая смесь, за два поколения устанавливается генотипическое и фенотипическое равновесие при отсутствии какого-либо давления на эту популяцию.

Очень часто приходится слышать методологически, как мне кажется, крайне наивное возражение: ведь таких бесконечно больших популяций в природе не бывает. Ни Г. Харди, ни кто-либо из популяционных генетиков не утверждал, будто такие популяции реально существуют в природе. Однако, именно исходя из принципа Г. Харди, можно оценивать относительные значения различных факторов, оказывающих давление на популяцию. Без такой исходной предпосылки невозможно разобраться в состоянии и динамике природных популяций.

Заслуга Г. Харди заключалась в том, что он первый сделал попытку математического моделирования в этой области. Он учел, пожалуй, основное, что характеризует современную генетику, — дискретность природы наследственных факторов. Таким образом было покончено с различными туманными представлениями о наследственности, бытовавшими в XIX в.; было показано, что теоретически в генетическом материале ничего не исчезает, а это и есть основа менделизма, и к популяциям она была приложена Г. Харди.

Затем С. С. Четвериков в весьма замечательной работе 1926 г. «О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики» установил второе весьма важное положение.

К тому времени генетикам стало совершенно ясно, что у всех организмов, населяющих нашу планету, протекает спонтанный мутационный процесс. Исходя из этого, С. С. Четвериков постулировал наличие постоянного давления мутационного процесса на популяцию. Это в свою очередь привело его к выводу о наличии в любых природных популяциях мутаций (в основном рецессивных), представленных гетерозиготами в различных, в большинстве случаев очень низких, концентрациях.

Как известно, это положение открыло путь исследованиям, сложившимся затем в самостоятельную дисциплину — популяционную генетику, предметом изучения которой была сперва дрозофила, а потом и ряд других объектов.

Все возрастающее число исследователей стало проводить генетический анализ природных популяций, применяя для этой цели самые различные методы, начиная с простейшего — индивидуального инбридинга диких особей в течение двух-трех поколений — и кончая различными сложнейшими системами специальных скрещиваний в зависимости от того, на каком объекте велась работа и какие типы мутаций изучались.

Должен сказать еще об одном важном моменте. В конце 20-х годов замечательный русский генетик А. С. Серебровский сформулировал два понятия, которые современная наша молодежь по незнанию приписывает нередко иностранцам, — понятия потенциального генофонда и геногеографии. В основе геногеографии как особой дисциплины лежит представление о необходимости для ряда целей (в частности прикладных, относящихся к популяциям человека, культурных растений и домашних животных) изучения географического распределения аллелей в генотипических смесях и концентрации отдельных из них в географически различных популяциях. В дальнейшем было создано представление о необходимости изучения географического распространения элементарных наследственных признаков, называемых «фенами». Далеко не всегда и не у каждого объекта можно создать какую-то общую картину геногеографии вида; но при известных усилиях всегда можно в первом приближении создать общее представление о феногеографии вида или части его ареала, что, как показал А. С. Серебровский, а затем и ряд других генетиков, имеет очень большое значение, служа основой (при расширении знаний о генетике данного вида) дальнейшего построения геногеографии.

Классическая популяционная генетика изучает аллельный состав природных популяций, и это дает представление о генофонде популяций в смысле А. С. Серебровского.

Изучение геногеографии (или, в первом приближении, хотя бы феногеографии) определенных частей видовых ареалов и динамики их генофонда создает реальное представление об относительном значении давления мутационного процесса как такового на популяции.

Это самые общие предпосылки. Но к чему сводится смысл всего популяционно-генетического направления?

Мне кажется, что оно складывается из трех аспектов работы и рассуждений.

Во-первых, генетика-теоретика, да еще занимающегося популяционной генетикой, в первую очередь интересуется не утилитарно-практическая проблематика. Как биолога его привлекает в первую очередь изучение начальных механизмов эволюционного процесса и видообразования — тех явлений, которые сейчас довольно широко принято объединять под понятием микроэволюционных процессов, или учения о микроэволюции.

Второй аспект — прикладной. Уже достаточно известно, что в силу ряда условий развития человеческого общества те или иные территории подвергаются загрязнению, в частности радиоактивным. Но дело, конечно,

не только в радиоактивных загрязнениях, а вообще в загрязнениях биосферы (будь то ионизирующие излучения или какие-нибудь химикаты), могущих играть роль мутагенов. Сейчас, пожалуй, химикаты имеют гораздо большее значение. Часто заводы химической и фармацевтической промышленности создают в своих окрестностях условия хронического и очень сильного загрязнения (воздуха, воды, почвы и растительности), немного более существенным удельному весу, чем та радиоактивность, с которой мы пока практически имеем дело.

Третий аспект работ и размышлений связан с двумя первыми. Его можно назвать экспериментально-описательным изучением адаптационных механизмов, возникающих в связи с теми мутагенными факторами, воздействие которых подвергаются сейчас довольно значительные участки биосферы.

Конечно, нужно заниматься изучением механизмов адаптационного процесса в лаборатории, не загрязняя биосферу. Но люди ее загрязняют. Поэтому можно использовать и печальную ситуацию, связанную с тем, что выпадающие на значительных участках биосферы радиоактивные, химические и тому подобные осадки, загрязняя почву, природные воды и растительность и являясь мутагенными, в какой-то мере повышают давление мутационного процесса.

Параллельно придется изучать кинетику генетического ответа популяций на эти воздействия. Все мутагенные факторы повышают давление мутационного процесса на популяции. Вместе с тем у большинства не вымирающих видов, за исключением, может быть, человека, имеется значительное давление естественного отбора, и здесь возникает любопытная возможность изучения взаимодействия количественного повышения давления мутационного процесса, т. е. скачка в этом давлении, с давлением других элементарных эволюционных факторов — таких, как волны жизни (в понимании С. С. Четверикова), изоляция и в первую очередь естественный отбор. С этим связана важная практическая проблема, касающаяся уже человека.

В цивилизованных странах люди резко снижают давление на них естественного отбора, доводя его в отдельных случаях до нуля. В этой ситуации, конечно, совершенно новую окраску приобретает у современного человека давление мутационного процесса, которое к тому же возрастает, по-видимому, в связи со все возрастающим числом широко распространенных мутагенных факторов.

Благодаря модельным математическим исследованиям и наблюдениям в природных популяциях мы знаем, что в естественном эволюционном процессе давление мутационного процесса не является ни в какой степени направляющим просто потому, что в количественном отношении давления других эволюционных факторов, в особенности естественного отбора, его перекрывают. Все неприятные стороны мутационного процесса (а у мутационного процесса, как и у всякого природного явления, есть с определенной точки зрения неприятные стороны), например обилие дефектных мутантов, в присутствии давления отбора не играют никакой роли, отменяясь последним: дефектные мутации, летали и т. д. лишь уменьшают часть мутационного спектра, используемого в эволюционном процессе.

У человека ситуация особая. Поэтому роль мутаций в популяциях человека становится весьма важной и серьезной проблемой при правильном ее понимании.

До сих пор часто приходится слышать рассуждения о толерантных дозах по отношению к генетическим эффектам облучения, и большинство этих рассуждений ведется в плане, который я называю индивидуальным прогнозом, т. е. что будет с моими правнуками, если я подвергнусь облучению дозой, скажем, в 50 рентген? Важен, однако, популяционный прогноз:

не 50, а, например, доза 5 рентген, но воздействующая на довольно большой процент населения, представляет серьезнейшую генетическую опасность, в основном из-за возникновения некоторого нового мутационного груза в популяции, накладывающегося на имеющийся генофонд.

Сам этот генофонд — не обязательно «хороший», он «всякий». В генофонде содержатся как «хорошие», так и «плохие» мутации, и в популяционном прогнозе мутагенных опасностей он играет основную роль. Если в результате воздействия той или иной дозой лучей или химикатов возникает тот или иной, обычно небольшой процент мутаций, ведущих, скажем, к шизофрении, то в первом приближении опасен не он сам, а то, что попадает в генофонд, содержащий уже заметную концентрацию генов шизофрении. Выщепление в данном случае патологических гомозигот (при увеличении концентрации гетерозигот) повышает прогрессивно вероятность засорения популяции шизофрениками, и именно это очень существенно.

Таким образом, повышение давления мутационного процесса в человеческом обществе при почти полном отсутствии давления отбора и при изрядном засорении генофонда человеческой популяции различными наследственными болезнями представляет значительный интерес. Это основной практический аспект рассуждений и работы в данной области.

Генетика человека у нас в стране поставлена — нужно сказать прямо и честно — очень плохо, и вот в каком отношении прежде всего: по ряду причин (исторических, бытовых, социальных и т. д.) мы (в собирательном смысле этого слова) не знаем своих предков. Часто приходится слышать о трудностях врачей, занимающихся семейным анамнезом: невьясняемо, откуда происходит мать и отец больного, а о предыдущем поколении — бабушек и дедушек — больной обычно совсем ничего не знает, не говоря уже о прабабушках и прадедушках.

С этим надо считаться. Популяционно-генетические работы применительно к человеку начинаются в нашей стране. Эти работы должны сопровождаться большим, необходимым для всей генетики человека развитием современной демографии наших популяций (в плане практической медицинской генетики). Без этого 90% работы будет вестись вхолостую.

*

Вкратце о методах исследования — экспериментально-лабораторных и полулабораторных.

Прежде всего о методе, родившемся из работ С. С. Четверикова. Это — исследование генетического состава природных популяций. Чем больше видов будет охвачено таким исследованием, тем быстрее мы придем к пониманию общих популяционно-генетических закономерностей. Например, в 30-х годах я стал изучать в пределах Средней и Западной Европы несколько десятков популяций дрозофилы, причем некоторые из этих популяций располагались очень близко друг от друга — на расстоянии 1—2 км, а часть была удалена на десятки и сотни километров. Я поставил себе задачу (эта работа осталась, к сожалению, незаконченной) выяснить степень сходства в составе мутаций, содержащихся в близко расположенных популяциях и в разбросанных на территории практически всей Европы. Несмотря на большой полученный материал, достоверно разницы установить не удалось. Этот факт очень интересен, показывая случайность давления мутационного процесса: по-видимому, большинство гетерозигот по относительной жизнеспособности близко к суммарному нормальному типу.

Второй существенный метод, который нужно всячески развивать применительно к различным биологическим объектам, — это хорошо разработанный на дрозофиле метод создания численно стабильных популяций, популяций в ящиках. Он позволяет в количественно точной форме и изо-

лированно изучать давление всех элементарных эволюционных факторов: мутационного процесса, флуктуаций численности, изоляции и, особенно, естественного отбора. Очень простой и дешевый, но довольно трудоемкий, этот метод используется пока очень мало, хотя требует всего лишь фанерных ящиков, немного ситца на рукава, а кормушки можно сделать из чего угодно.

Третий существенный метод, разработка которого давно начата и завершается по отдельным этапам,— теоретико-генетический анализ мутационного процесса и эволюционных механизмов. Как часть эволюционно-генетической математики теоретико-математический анализ будет развиваться еще долго, но необходимо срочно довести его разработку до такого этапа, который позволил бы программировать ряд частных проблем и создавать для них машинные модели.

Машинная модель вовсе не должна, как думают некоторые биологи, точно воспроизводить природные условия. Модель строится для того, чтобы можно было производить быстрый и точный анализ относительной значимости совершенно определенных параметров, которые можно варьировать при сохранении константности остальных. Быстрота работы различных популяционно-генетических и эволюционно-математических машинных моделей создает возможность быстро выяснять роль ряда факторов и параметров в их предельных значениях и количественных взаимоотношениях, исходя из чего будет много легче, чем теперь, оценивать их относительное значение в природных популяциях. Это мне кажется очень существенным: тут могут выявиться чрезвычайно любопытные общие закономерности, о которых мы, возможно, и не подозреваем.

Кроме того, совершенно необходимы опыты, которые можно ставить в природных популяциях, в модельных популяциях (типа ящиков, аквариумных банок) и, наконец, в условиях чисто лабораторных («пробирочных»). Это опыты по изучению темпов адаптации, являющихся всегда результатом взаимодействия давлений мутационного процесса и отбора.

Наконец, различные типы популяционно-генетических опытов и моделей, включая только что упомянутые выше «адаптационные» опыты, в которых в основном изучается взаимодействие давлений мутационного процесса и отбора, могут в значительной мере послужить подспорьем для развития «радиационной селекции». Последняя, в сущности говоря, не представляет собой какого-либо особого раздела селекции; применение излучений или других мутагенов позволяет лишь — в тех случаях, когда это целесообразно с точки зрения практических селекционных задач, — повышать наследственную изменчивость (увеличивая разнообразие исходного селекционного материала) селекционируемых форм. Теоретическая же ее основа — современная общая теория селекции и некоторые положения популяционной генетики (связанные с вопросами взаимодействия давлений мутационного процесса и отбора).

*

Основное значение в свете всего сказанного будет иметь сравнительное, проводимое на возможно большем числе объектов изучение относительной жизнеспособности в широком смысле этого слова мутантных форм по сравнению с естественными как в гомозиготных, так и в гетерозиготных состояниях. Сейчас некоторые считают, что все мутации, как правило, «хуже» нормы, а другие, наоборот, увлекаются представлением, что любая мутация в гетерозиготном состоянии «замечательна». Конечно, обе точки зрения неправильны, и нужно путем широкого спектра сравнительных опытов определить значение в природе повышенной относительной жизнеспособности гетерозигот. Эта задача должна лечь в основу всех тех работ, о которых говорилось выше.