

ISSN 0033-8192

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

РАДИОБИОЛОГИЯ

ТОМ
31
ВЫПУСК
4



« НАУКА »

1991

IV ЧТЕНИЯ ПАМЯТИ Н.В.ТИМОФЕЕВА—РЕСОВСКОГО

В этом номере журнала «Радиобиология» помещены доклады, заслушанные на IV Чтениях памяти Н.В.Тимофеева-Ресовского (Обнинск, 18—19 сентября 1990 г.), приуроченных к 90-летию со дня его рождения.

Читателям журнала «Радиобиология» нет нужды разъяснять, кем был Николай Владимирович и каков его вклад в науку, — все успехи современной радиобиологии базируются на принципе попадания и мишени, сформулированном им еще в 1935 г. [1]. Сведения о жизненном пути и деятельности Николая Владимировича приведены в «Природе» [2] — журнале, первым отметившим его 90-летие. Остается напомнить историю самих Чтений.

I Чтения состоялись 25—27 мая 1983 г. в Ереване [3] — городе, который так любил Николай Владимирович и где осталось много его учеников. II Чтения [4] проходили 18—20 апреля 1986 г. в Чернигове, в канун аварии на Чернобыльской АЭС. III Чтения состоялись опять в Армении, в Нор-Амберте, 16—19 мая 1989 г., в тяжелое для этой республики время, переживавшей карабахский кризис и последствия землетрясения, унесшего множество жизней. Труды этих Чтений уже не удалось издать отдельной книжкой, и они вышли в специальном номере «Биологического журнала Армении» [5].

Для участия в IV Чтениях было представлено около 80 заявок на доклады. Все они опубликованы в виде тезисов [6]. Однако учитывая обстоятельства и юбилейный характер этих Чтений, оргкомитет ограничил число докладов теми, которые публикуются ниже, предоставив участникам Чтений больше времени для выступлений с воспоминаниями, для просмотра двух серий кинофильма Е.Е.Саканян, посвященного Николаю Владимировичу («Рядом с Зубром» и «Охота на Зубра»), а также для посещения кладбища, где похоронены Елена Александровна и Николай Владимирович Тимофеевы-Ресовские.

Естественно возникает вопрос: где и когда состоится V Чтения? Сегодня ответить на этот вопрос трудно. Чтения памяти Н.В.Тимофеева-Ресовского будут продолжены как лучший способ почтить память этого замечательного человека и ученого. Но весьма желательно, чтобы труды Чтений публиковались в виде отдельных книг, подобно первым двум, и были доступны широкому кругу читателей. Об этом стоит подумать организаторам следующих Чтений.

Оргкомитет IV Чтений
памяти Н.В.Тимофеева-Ресовского

ЛИТЕРАТУРА

1. *Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M.* Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. Berlin: Weidmannsche Buchhandlung, 1935. S. 189—245.
2. Природа. 1990. № 9. С. 68—104.
3. Чтения памяти Н.В.Тимофеева-Ресовского. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1983. 268 с.
4. Эвристичность радиобиологии. Киев: Наук. думка, 1988. 132 с.
5. Биол. журн. Армении. 1989. Т. 42. Вып. 9—10.
6. Актуальные проблемы радиационной биологии и радиационной генетики. Обнинск: НИИМР АМН СССР, 1990. 143 с.

УДК [57:539.1.04].001

© 1991 г.

И.Д.Александров**Н.В.ТИМОФЕЕВ-РЕСОВСКИЙ И СТАНОВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РАДИОБИОЛОГИИ ГЕНА ЭУКАРИОТ**

Ключевыми для радиационного мутагенеза (на уровне гена) у высших эукариот были и остаются две взаимосвязанные проблемы: природа и механизмы формирования спектра и частоты генных мутаций, вызываемых ионизирующими излучениями разного качества. Прослежены истоки обеих проблем, берущих начало, как показано, в разных по методологии и методам радиационно-генетических работах видного отечественного генетика, радиобиолога и эволюциониста Н.В.Тимофеева-Ресовского. Выделены методологические особенности этих работ и показаны негативные последствия для развития теории радиационного мутагенеза высших эукариот, которые неизбежны (и об этом свидетельствует опыт Н.В.Тимофеева-Ресовского), если анализ проблем вести на основе разных подходов и тест-систем. Объединение обеих использованных Н.В.Тимофеевым-Ресовским в разное время и для разных целей методологий (анализ спектра и частоты мутаций конкретных индивидуальных генов, с одной стороны, и модификационный анализ процессов, ведущих к этим мутациям, — с другой) с применением современных молекулярно-генетических методик знаменует качественно новый этап в изучении названных проблем и начало нового научного направления — молекулярной радиобиологии гена эукариот.

Н.В.Тимофеев-Ресовский, радиационная генетика, прямые и обратные точковые мутации, аллели, рецессивные летали, изсаллели, биофизический этап мутагенеза.

Особенностью современной экспериментальной биологии является, как известно, переход к исследованию биологических явлений на молекулярном уровне. Фактически это означает формирование ее нового содержания — молекулярной биологии, стержневое положение в которой занимает молекулярная генетика. Молекулярная биология гена — одно из центральных ее направлений, в рамках которого в настоящее время реализуется системный подход к изучению структуры и функции гена как основного элемента информационной системы эукариотической клетки с выяснением его взаимосвязей с другими элементами этой иерархически устроенной системы в условиях ее нормально-го функционирования.

Вполне естественно, что изучение механизмов индукции ионизирующим излучением структурно-функциональных изменений индивидуальных генов с учетом их положения в названной системе и возможного влияния независимого повреждения ее более высоких уровней (нуклеомерного, петлевого, супердоменового) на реализацию и проявление изменений в этих генах — это лишь некоторые из ключевых проблем, стоящих перед молекулярной радиобиологией гена эукариот. В отличие от классической радиационной генетики, занимавшейся главным образом количественными закономерностями действия излучений разного качества и в разных дозах на отдельные генетические локусы или хромосомы (вопрос о природе самих генных мутаций при этом часто даже не стоял, что имело свои отрицательные для теории последствия,

на которых мы еще остановимся ниже), молекулярная радиобиология гена как самостоятельное в молекулярной радиобиологии направление знаменует переход к исследованию последовательной цепи механизмов формирования и особенностей проявления мутаций конкретных индивидуальных генов в облученных клетках эукариот с одновременным выяснением (и это непрременное условие) молекулярной природы регистрируемых генных мутаций. А она, как теперь становится все более очевидным, далеко не однозначна.

С учетом сказанного представляет интерес рассмотреть истоки, состояние и перспективы в изучении двух центральных для молекулярной радиобиологии гена проблем: природы и механизмов формирования спектра и частоты генных мутаций у многоклеточных эукариот. Обе они берут начало в работах основоположника отечественной радиобиологии вообще и радиационной генетики, в особенности, Н.В.Тимофеева-Ресовского.

Возвращаясь к этим работам, нельзя прежде всего не отметить тот парадоксальный факт, что занимающая особое по фундаментальному значению положение в его научном наследии радиационно-генетическая тема до сих пор не получила у нас, в отличие от его вклада в развитие других дисциплин (феногенетики, популяционной генетики, радиоэкологии, биогеоценологии, теории эволюции), не только всесторонней оценки, но и должного развития. На это существуют по меньшей мере две причины.

Во-первых, это сопутствовавшее культу Т.Лысенко в отечественной биологии нарушение преемственности в исследованиях, основанных на методологии классической корпускулярной генетики и на ее излюбленном объекте (плодовая мушка *Drosophila melanogaster*), со всеми вытекающими отсюда последствиями. Радиационная генетика здесь не являлась исключением. Во-вторых, это ставшая очевидной в свете более поздних (середина — конец 50-х годов) работ ошибочность именно тех экспериментальных данных Н.В.Тимофеева-Ресовского, которые послужили основой для развитой им фундаментальной в радиационной генетике концепции о качественно разной природе пусковых процессов в механизмах образования точковых и хромосомных мутаций; это ставило под сомнение и саму концепцию.

Драматизм складывающейся ситуации усугублялся еще и тем, что сам Н.В.Тимофеев-Ресовский в это время, будучи в заключении, не имел возможности вернуться к новому анализу вновь возникшей проблемы механизмов радиационного мутагенеза, считавшейся им решенной. Эта ситуация сохранялась вплоть до середины 60-х годов, когда, наконец, в руководимом им отделе Института медицинской радиологии АМН СССР, уже в Обнинске, такой анализ был начат. Он проходил, однако, трудно и медленно в условиях вскоре наступившего во всех сферах жизни общества «застоя» и ликвидации (в 1970 г.) отдела. Лишь в начале 80-х годов главные радиационно-генетические исследования по этому аспекту проблемы были завершены. Их результаты полностью подтвердили ранние (классические) представления о пусковых биофизических механизмах как круциальных в радиационном мутагенезе высших для формирования природы (точковая или хромосомная) регистрируемой мутации. Одновременно удалось показать, что тест на радиационно-индуцированные рецессивные летали в его традиционном исполнении дает представление о закономерностях скорее хромосомного, чем точкового, мутагенеза [1].

Бесспорно, затянувшееся решение одного из принципиальнейших в радиационной генетике высших вопросов не могло не задержать и оценку радиационно-генетического наследия Н.В.Тимофеева-Ресовского в целом и посвященного проблемам радиационного мутагенеза на уровне эукариотического гена, в особенности.

То обстоятельство, что Н.В.Тимофеев-Ресовский стоял у истоков научного направления в радиационной генетике, ориентированного на анализ мутагенеза индивидуальных генов высших эукариот, представляется не случайным. Подобная ориентация на ген была вообще характерна для отечественной школы радиацион-

ной генетики 30-х годов. Об этом свидетельствует, в частности, тот факт, что $\frac{3}{4}$ работ того периода (1928—1941 гг.) по тем или иным аспектам радиационного мутагенеза индивидуальных генов дрозофилы принадлежит, как показывает анализ библиографии [2, 3], отечественным исследователям (наряду с Н.В.Тимофеевым-Ресовским здесь активно работали М.Л.Бельговский, М.А.Гептнер (Арсеньева), С.Ю.Гольдат, Я.Л.Глембоцкий, Н.П.Дубинин, Б.Н.Сидоров и многие другие). Нарушение преемственности исследований по этому направлению остается до сих пор одним из наиболее тяжелых последствий культа Т.Лысенко в отечественной биологии.

Возвращаясь к работам Н.В.Тимофеева-Ресовского по первой из обсуждаемых проблем (природа спектра и частоты мутационных изменений гена), необходимо отметить, что им были поставлены, изучены и решены принципиальные для становления этой проблемы вопросы: 1) мутируют ли к норме (ревертируют) или в другом направлении уже мутационно измененные гены и 2) одинакова ли частота мутаций (радиомутабельность) у аллелей (одного гена) из разных популяций.

Непреодолимое значение работ Н.В.Тимофеева-Ресовского по обратному (и в других направлениях) мутированию уже мутационно измененных генов становится очевидным, если вспомнить, что в 20-е годы среди представлений о природе гена и его мутационных изменений наиболее популярной была теория «присутствия — отсутствия» У.Бэтсона, согласно которой рецессивные мутации представляют собой не что иное, как полное отсутствие соответствующих генов. Критика этой теории на основе явления множественного аллеломорфизма (наличие у ряда генов серий мутаций с промежуточными, между крайними фенотипами, проявлениями) привела к появлению ее модифицированной формы: теперь постулировалась возможность утраты разных частей нормального (доминантного) гена. Аналогичный взгляд на природу множественного аллеломорфизма развивал в это же время и другой яркий представитель нашей отечественной генетики — А.С.Серебровский, полагавший, что нормальный ген («базиген») превращается в мутантный («трансген») в результате «нехваток» (потерь) различной величины или разных участков «базигена».

Прямые доказательства в пользу иной точки зрения, отстаиваемой американской школой Т.Моргана и некоторыми другими исследователями, а именно, что наследуемые мутационные изменения гена имеют не столько деструктивный, сколько реконструктивный характер, можно было получить, только показав возможность обратного (или в других направлениях) мутирования уже мутационно измененных генов.

Именно такие доказательства и были получены Н.В.Тимофеевым-Ресовским при изучении им закономерностей обратного мутирования некоторых мутантов по гену w^+ дрозофилы — сначала в соматических (как спонтанный процесс), а затем и в зародышевых клетках (после воздействия рентгеновскими лучами). В последнем случае возможность обратного мутирования была продемонстрирована уже на целом ряде разных индивидуальных генов [4]. В результате несостоятельность теории Бэтсона в ее крайнем варианте была полностью доказана, и представление (парадигма) о том, что наследуемые точковые изменения гена, даже вызванные радиацией, имеют скорее реконструктивный, чем деструктивный, характер, получило широкое признание среди генетиков.

Эту, одну из первых парадигм радиационной генетики подтверждали и результаты работы Н.В.Тимофеева-Ресовского по радиационному мутированию гена w^+ и его некоторых мутантных аллелей в разных направлениях [4]. Многие наблюдавшиеся им фенотипические (мутационно обусловленные) переходы и в условиях современного знания о структуре этого гена не вызывают сомнений. В то же время некоторые из них (например, переход w^a в w^c или w^c в w^{bl} или w^{bf}) спорны, а скорее, вряд ли возможны из-за принадлежности этих «взаимопревращающихся» друг в друга мутаций к разным группам псевдоаллелей с разной локализацией

на карте гена [5]. Так как дискриминация окрашенных аллелей данного гена велась только на фенотипической основе, а строгая градация оттенков окраски глаза у близких по фенотипу мутантов затруднена, наблюдавшиеся Тимофеевым-Ресовским необычные (с позиций сегодняшнего знания) мутационные переходы следует, по-видимому, рассматривать как ошибочные, что, однако, не изменяет основных выводов этой работы.

Парадигма о реконструктивном характере радиационно-индуцированных изменений гена в случае рецессивных точковых мутаций, рожденная и канонизированная на основе главным образом рассмотренных выше работ Н.В.Тимофеева-Ресовского, дожила до наших дней, получив свое независимое подтверждение на молекулярном уровне (изменения кода — оснований ДНК), правда, пока лишь для микроорганизмов. В последнее время начат молекулярно-генетический анализ генных мутаций у высших эукариот, в том числе и у дрозофилы, и первые результаты, в частности для того же гена w^+ , оказались весьма неожиданными, поскольку практически все проанализированные радиационно-индуцированные точковые (на хромосомном уровне) мутации этого гена представляли собой разного размера делеции — от сотен до нескольких тысяч пар оснований [6]. Аналогичные результаты получены и для других изученных локусов дрозофилы (см. также [6]). Хотя число проанализированных мутаций еще недостаточно для общих выводов, эти данные можно рассматривать как первое подтверждение на современном уровне представления А.С.Серебровского о рецессивных мутациях (индуцированных излучением) как «трансгенах», представляющих собой нехватки разной величины нормального гена («базигена»). Будет ли это означать смену старой парадигмы на новую, покажет время. Однако уже сейчас, опираясь на эти первые молекулярно-генетические данные и результаты рассмотренных выше работ Н.В.Тимофеева-Ресовского, можно утверждать, что в сложном спектре радиационно-индуцированных изменений индивидуальных генов несомненно присутствуют как истинно точковые мутации (изменения на уровне отдельных оснований ДНК), ревертирующие в результате новых внутрилокусовых (точковых) событий, как и разного типа микроперестройки (молекулярного размера делеции и, возможно, инверсии, транспозиции и т.д.).

Из этого следует, что одна из центральных в молекулярной радиобиологии гена проблем, начало изучению которой было положено Н.В.Тимофеевым-Ресовским, в настоящее время наполняется новым содержанием, суть которого полнее всего раскрывает вопрос: какова доля реконструктивных (истинно точковых) и деконструктивных (микрохромосомных) изменений гена в общем спектре генных мутаций при действии ионизирующих излучений? В направлении решения этого фундаментального вопроса и должна, по-видимому, двигаться сегодня молекулярная радиобиология гена высших эукариот.

В тесной методологической связи с рассмотренными выше работами находится и исследование Н.В.Тимофеева-Ресовского по сравнительному анализу радиационного мутирования диких аллелей гена w^+ из лабораторных популяций разного географического происхождения (русская и американская линии), где им впервые была показана зависимость частоты регистрируемых точковых мутаций гена от особенностей молекулярной организации самого гена или по крайней мере его непосредственного хромосомного окружения.

Заметный популяционный характер этой относительно небольшой, но изящной радиобиологической работы указывает на ее внутреннее родство с теми популяционно-генетическими исследованиями, которые Н.В.Тимофеев-Ресовский проводил в это же время. Работа параллельно по нескольким направлениям всегда являлась его характерной чертой. Можно полагать, (хотя на это нет ясных письменных указаний), что именно особенности фенотипического проявления гена (зависимость его экспрессии от генотипа), которые им были установлены в процессе разработки популяционного аспекта центральной проблемы эволюционной генетики, выдвинутой С.С.Четвериковым, натолкнули его на мысль,

что наряду с общегеномным эта зависимость может иметь и локальный, геноспецифический характер. Если это так, то должен существовать внутривидовой полиморфизм по экспрессии и структуре самого гена, в последнем случае могущий себя проявлять в разной картине радиомутабельности аллелей разного происхождения.

На возможное существование таких различий уже указывали его первые предварительные данные по радиомутабельности названных выше разных (русский и американский) аллелей гена w^+ . Результаты специально спланированных и широкомасштабных экспериментов эти данные полностью подтвердили. Стало очевидным, что аллель из американской популяции (w^{+A}) отличается от такового из русской (w^{+R}) не только более высокой (почти в 3 раза) частотой появления неокрашенных мутантов, но и мутационным спектром (меньше окрашенных форм). Одновременно было показано (на основе изучения мутабельности аллеля w^{+A} , помещенного с его непосредственным генетическим окружением в геном русской линии, а w^{+R} — в геном американской), что наблюдаемые различия в спектре и частоте мутаций являются скорее локуспецифическими, чем результатом модифицирующего действия всей генотипической среды (следует заметить, что вопрос о возможном влиянии на мутационный процесс в гене w^+ его непосредственного хромосомного окружения не ставился, а если даже и был бы поставлен, то вряд ли решен, учитывая существовавший тогда уровень развития генетики). Впрочем, этот вопрос остается открытым до сих пор.

Таким образом, оценивая установленное Н.В.Тимофеевым-Ресовским явление в том виде, в каком оно существует по настоящее время, следует признать, что еще задолго до эры молекулярной биологии и генетики им был поставлен вопрос о возможном наличии внутри вида тонких различий в структуре самого гена и с помощью лишь методов классической общей и радиационной генетики он решает (естественно, в общем виде) этот вопрос положительно. Становится общепризнанным, что нормальный ген не является инвариантным и внутри вида существуют его разные формы (аллели) с тонкими различиями в структуре, существенными, однако, для темпа по крайней мере радиационного мутагенеза. Такие аллели позже, после того как аналогичные межаллельные различия в радиомутабельности были описаны и для других генов дрозофилы, получили название «мутационные изоаллели» [7]. Молекулярная основа таких различий пока не ясна. Не исключено, что мутационные изоаллели также слегка различаются на уровне оснований ДНК, как это показано в последнее время для физиологических изоаллелей (аллели, различающиеся по своей экспрессии), где в ряде случаев установлен нуклеотидный полиморфизм в самом гене [8, 9] или в его непосредственном окружении [10].

Оценивая значение установленной им связи между структурой и мутационными потенциями гена, Н.В.Тимофеев-Ресовский отмечал, что «структура гена может определять направление мутабельности и относительную частоту разных мутаций вида и даже разновидностей» [4]. Этот вывод, сделанный еще на заре радиационной генетики высших эукариот, остается актуальным и в наше время, поскольку указывает на возможные механизмы различной индивидуальной (особь, популяция) радиочувствительности по тем генетическим эффектам (а сюда следует отнести и радиационный канцерогенез), которые своим возникновением обязаны мутациям отдельных индивидуальных генов (протоонкогенов, в случае радиационного канцерогенеза). Эти различия в индивидуальной радиочувствительности на уровне гена, знание и учет которых просто необходимы при прогнозе, оценке риска и нормировании излучений, остаются до сих пор наименее изученными в радиационной генетике. Да и сама проблема многоаспектна (в частности, насколько широко представлен геноспецифический полиморфизм по радиомутабельности внутри вида вообще, взаимосвязаны ли мутационный и физиологический изоаллелизмы, какова молекулярная основа самого феномена и т.д.). Попытки осветить некоторые из них предпринимались в последнее время в литературе (подробнее

см. [11]). Однако систематический анализ феноменологии и механизмов явления разной радиомутабельности аллелей дикого гена из генотипически разных популяций, первооткрывателем которого стал Н.В.Тимофеев-Ресовский, еще ждет своих исследователей. Здесь (как и в решении других проблем радиационного мутагенеза на уровне гена у высших эукариот) возрожденная отечественная школа радиационной генетики с ее возобновленной ориентацией на ген как главный объект изучения могла бы сделать решающий (в силу традиций, имеющих, хочется верить, глубокие корни) вклад, означающий восстановление научной преемственности. Увы, желанного и необходимого возрождения пока до сих пор не прослеживается.

В основе работ Н.В.Тимофеева-Ресовского по второй из обсуждаемых проблем (механизмы мутагенеза)¹ лежит биофизический анализ мутационного процесса, и его результаты непосредственно связаны с разработкой и применением принципов попадания и мишени в радиобиологии вообще и радиационной генетике, в особенности [12]. Они несравненно более известны, чем те, что были рассмотрены выше, тем более что сам Н.В.Тимофеев-Ресовский повторно возвращался к их оценке [13]. Это избавляет от необходимости проводить их детальный анализ (читатель может сам познакомиться с ними по этой монографии) и позволяет сосредоточить внимание на двух аспектах этого наследия Н.В.Тимофеева-Ресовского, до сих пор недостаточно освещенных (при пристальном интересе к этим исследованиям в целом).

Первый аспект более общего, методологического характера касается того значения, которое сыграли эти исследования (может быть, даже не совсем осознанно) в определении того пути, по которому пошла затем (и продолжает идти) радиационная генетика. Второй (методического характера) из названных аспектов связан с корректным использованием в радиационной генетике многоклеточных организмов генетических тестов на так называемые «точковые» мутации, ибо произвольный выбор тут особенно недопустим, если решаются фундаментальные для теории мутагенеза вопросы.

Говоря о методологическом влиянии сейчас рассматриваемых исследований Н.В.Тимофеева-Ресовского на дальнейшее развитие радиационной генетики многоклеточных эукариот, я имею в виду прежде всего тот неоспоримый факт, что именно в этих исследованиях Н.В.Тимофеева-Ресовского впервые со всей глубиной и остротой в центр изучения ставится не природа гена и его мутационных изменений («каковы они»), а процессы, ведущие к этим изменениям («когда они»). Другими словами, именно с этих работ Н.В.Тимофеева-Ресовского фокус интересов радиационной генетики эукариот смещается с генетического явления как такового (природа мутации) на процессы, его обуславливающие (их механизмы). В дальнейшем изучение этих процессов путем их модификации теми или иными факторами, включая и те, что впервые использовал Н.В.Тимофеев-Ресовский (излучения разного качества, дающие возможность модифицировать наиболее ранние, пусковые биофизические процессы), стало магистральным направлением радиационной генетики (как радиационный мутагенез) и цитогенетики высших организмов.

К сожалению, при этом был утерян как главный предмет изучения сам эукариотический ген, поскольку в качестве изучаемых генетических эффектов радиации традиционными стали хромосомные изменения. Использование рецессивных леталей и видимых (или биохимических) мутаций отдельных генетических локусов у дрозофилы и других генетически также хорошо изученных организмов (нейроспора, шелкопряд, мышь) в качестве тестов на точковые изменения нельзя считать корректным при решении вопросов мутагенеза на уровне оснований ДНК (истинные точковые мутации), поскольку все перечисленные тест-эффекты гетерогенны, согласно все более накапливающимся данным, по лежащим в их основе

¹Учитывая характер и повод написания этой работы, их репарационные аспекты здесь не затрагиваются.

наследственным изменениям. Тем не менее до сих пор остается распространенным взгляд на эти эффекты как на тесты, специфичные для истинно точковых изменений. При этом анализ генетической природы каждой регистрируемой мутации, как правило, не проводится. К каким негативным следствиям это может вести, показывает опыт Н.В.Тимофеева-Ресовского, использовавшего рецессивные летали в качестве теста на точковые мутации. Поэтому следует сказать несколько слов и о нем.

Как позволяет отметить анализ рассматриваемых работ Н.В.Тимофеева-Ресовского, смене изучаемых им проблем (переход от анализа природы мутаций к анализу процессов, ведущих к ним) сопутствовала и смена методов учета мутаций и соответственно категорий регистрируемых мутаций (вместо точковых, по генетическим критериям, изменений индивидуальных генов учет ни генетически, ни цитологически не анализируемых им рецессивных леталей). В настоящее время приходится только удивляться, что названные летали (вольно или невольно) рассматривались им как точковые мутации и в их индукции плотноионизирующие нейтроны оказались менее эффективны, чем редкоионизирующие рентгеновские лучи (но именно это и предсказывала теория!)

Между тем уже в то время имелись данные, свидетельствующие о том, что радиационно-индуцированные рецессивные летали представляют собой неоднородную группу наследственных изменений с весомым вкладом разного типа хромосомных перестроек (подробнее см. [14]). Поэтому при сравнительном анализе с данным тестом генетического действия нейтронов и рентгеновских лучей следовало ожидать картину, противоположную той, что описал Н.В.Тимофеев-Ресовский, учитывая более высокую эффективность нейтронов в индукции aberrаций хромосом по сравнению с рентгеновскими лучами (что было установлено уже в то время в опытах с разными растительными и животными объектами). Именно такая зависимость выхода рецессивных леталей от качества излучений и наблюдалась во всех последующих (после [12]) работах, начиная с середины 50-х годов. Трудно в настоящее время сказать, как бы повлияла на процесс формирования принципов попадания и мишени истинная картина зависимости выхода рецессивных леталей от качества радиации, установи ее Н.В.Тимофеев-Ресовский. Можно предполагать, что была бы, возможно, модифицирована теория, учитывая некоторые признаки, оставленные Н.В.Тимофеевым-Ресовским (см. с. 49 в [13]).

С другой стороны, нельзя исключить возможность того, что мог быть уже тогда (конец 30-х годов) изменен взгляд на рецессивные летали как на точковые изменения и поставлен новый большой эксперимент по биофизическому анализу мутационного процесса на основе метода учета точковых мутаций конкретных индивидуальных генов, с которым Н.В.Тимофеев-Ресовский так плодотворно работал до этого.

Именно такие опыты были начаты в период его руководства отделом в Институте медицинской радиологии АМН СССР (г. Обнинск), которые были завершены уже после его смерти и которыми, как отмечалось выше, были, наконец, в прямом эксперименте подтверждены ожидаемые в рамках концепции попадания и мишени фундаментальные различия в механизмах формирования точковых и хромосомных мутаций на пусковом (биофизическом) их этапе. По пути выяснения сущности последующих молекулярно-генетических этапов (их связь с процессами репликации и/или репарации) и должна, вероятно, двигаться дальше молекулярная радиобиология гена при решении проблемы механизмов мутагенеза.

Таким образом, рожденные фактически на ошибочных данных классические представления о дискретности биофизических (пусковых) механизмов радиационного точкового и хромосомного мутагенеза у высших эукариот получают свое строгое экспериментальное обоснование лишь относительно недавно [15]. А до этого в течение четверти века (если вести отсчет с первых работ, не подтвердивших обсуждаемые результаты Тимофеева-Ресовского) приложимость принципов попадания и мишени к радиационно-генетическим эффектам у высших, равно как

и основанное на них представление о качественно разных биофизических процессах инициации точковых и хромосомных мутаций, фактически отвергались в нашей отечественной радиобиологии: «официальными» являлись «структурно-метаболическая» и другие подобного рода «общие» теории биологического (в том числе и генетического) действия радиации на клетку.

Результаты на замедлили сказаться и в том, что в самой радиационной генетике на смену представлений, основанных на строгом экспериментальном материале, пришли чисто умозрительные теории и модели (подробнее см. [15]). Это наряду с остальными негативными явлениями, свойственными нашей науке тогда и до сих пор, стало существенным тормозом для развития комплексных фундаментальных исследований (и соответственно представлений) по ключевым проблемам общей теории мутаций высших эукариот, начало которой было положено, как теперь это очевидно, и работами Н.В.Тимофеева-Ресовского.

Завершая краткое рассмотрение основополагающих для затронутых проблем радиационно-генетических работ Н.В.Тимофеева-Ресовского, важно в конце подчеркнуть большое значение имеющихся в них методологических ориентиров, которые, если их не терять из виду, указывают единственно возможный путь построения научного фундамента общей теории радиационного мутагенеза для высших. Для этого важно объединить обе использованные Н.В.Тимофеевым-Ресовским в разное время и для разных целей методологии, одна из которых ориентирует на ген (анализ спектра и частоты мутаций конкретных индивидуальных генов), а вторая — на модифицируемые теми или иными факторами (на тех или иных этапах мутагенеза) процессы, ведущие к этим мутациям. Таким объединяющим началом и является молекулярная радиобиология гена, призванная возратить эукариотический ген, обеспечив системный подход к изучению природы и механизмов его мутационных изменений, в центр внимания уже современных радиационно-генетических исследований. Если когда-либо это произойдет, историки вынуждены будут констатировать, что и у ее истоков, как в случае популяционной генетики, микрорволюционного учения и молекулярной генетики вообще [16], стоял Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров И.Д. // Докл. АН СССР. 1984. Т. 275. № 2. С. 483—486.
2. Muller H.J. // Bibliography on the genetics of *Drosophila*. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1939. 132 p.
3. Herskowitz I.H. // Bibliography on the genetics of *Drosophila*. Part II. Oxford: Alden Press, 1952. 212 p.
4. Timofeeff-Ressovsky N.W. // Proc. 6th Intern. Congress Genetics. 1932. V. 1. P. 308—330.
5. Judd B.H. // Struct. and Func. Eukaryotic Chromosomes. Berlin, 1987. P. 81—94.
6. Pastink A., Schalet A.P., Vreeken C. et al. // Mutat. Res. 1987. V. 177. № 1. P. 101—115.
7. Lefevre G. // Genetics. 1955. V. 40. № 2. P. 374—387.
8. Kreitman M. // Nature. 1983. V. 304. № 5934. P. 412—417.
9. Mettling C., Bourouis M., Richards G. // Mol. and Gen. Genet. 1985. V. 201. № 2. P. 265—268.
10. Lakshimikumar M., D'Ambrosio E., Laimins L.A. et al. // Mol. and Cell Biol. 1985. V. 5. № 9. P. 2197—2203.
11. Александров И.Д. // Радиобиология. 1977. Т. 17. Вып. 6. С. 890—894.
12. Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G. // Das Trefferprinzip in der Biologie. Leipzig: Hirzel Verlag, 1947. 317 p.
13. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И. Применение принципа попадания в радиобиологии. М.: Атомиздат, 1968. 226 с.
14. Дубинин Н.П., Хвостова В.В., Мансурова В.В. // Докл. АН СССР. 1941. Т. 31. № 4. С. 386—388.
15. Александров И.Д. // Радиационный мутагенез и его роль в эволюции и селекции. М.: Наука, 1987. С. 18—42.
16. Perutz M.F. // Nature. 1987. V. 326. № 6113. P. 555—558.

I.D.Alexandrov

**N.W.TIMOFEEFF-RESSOVSKY AND THE DEVELOPMENT
OF RADIATION BIOLOGY OF EUKARYOTE GENE**

Laboratory of Nuclear Problems, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna

The nature and mechanisms of formation of spectrum and frequency of gene mutations induced by ionizing radiation of different quality have been the two key interdependent problems in radiation mutagenesis (at the gene level) of higher eukaryotes. The history of both problems, that were first given consideration by N.W.Timofeeff-Ressovsky, a known Russian radiobiologist and evolutionist, has been followed up. The author emphasizes some characteristic features of methodology of those works and shows that negative consequences for the development of the theory of radiation mutagenesis of higher eucaryotes are unavoidable if the study on the problems is carried out with the use of different approaches and test-systems. The joining up of both methods used by N.W.Timofeeff-Ressovsky in various time periods and for different purposes (analysis of the spectrum and frequency of mutations of individual genes, on the one hand, and modification analysis of the processes that lead to these mutations, on the other) and the use of current molecular and genetic methods signifies a qualitatively new stage in studying the above-mentioned problems and the onset of a new scientific orientation, that is, molecular radiobiology of an eukaryote gene.