

ISSN 0032-877X

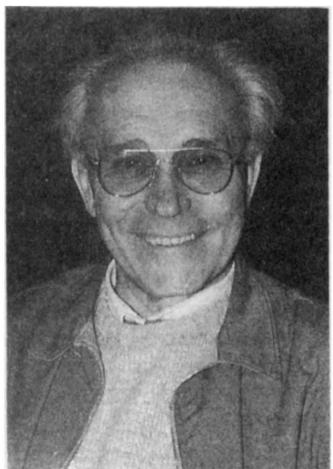
ПРИРОДА

1 98



Хроника великого открытия: идеи и лица

В. А. Ратнер



Вадим Александрович Ратнер, доктор биологических наук, Соросовский профессор. Заведующий Теоретическим отделом и Лабораторией молекулярно-генетических систем Института цитологии и генетики СО РАН. Основные интересы связаны с математической генетикой и теорией молекулярной эволюции молекулярно-генетических систем.

НАУКА середины XX в. была потрясена открытием генетического кода. Хотя этого события и ожидали все учёные, но когда оно произошло (1965), научный мир не удержался от рукоплесканий. «Финалисты» решения этой проблемы (Ф.Крик, Дж.Уотсон, М.Уилкинс, М.Ниренберг, Г.Корана, Р.Холли) были увенчаны Нобелевскими премиями. Проблема генетического кода заняла центральное место в учебниках биологии, генетики, молекулярной биологии, биофизики и остается там до сих пор.

Однако за громом оваций не всегда заметно истинное движение и развитие этой великой идеи, связанное с именами выдающихся физиков и биологов. Многие из них были гениями русской и мировой науки, но попробовать себя в этой проблеме стремились почти все. Идея кодирования генетической информации вызревала постепенно, как бы переходя из рук в руки в соответствии с «принципом одиночного касания». Есть такой способ игры в баскетбол: игра в одно касание. Развитие этой идеи я постараюсь показать «в лицах», как это представляется нам сегодня.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Представление о дискретных наследственных факторах было сформулировано основателем генетики Грэгором Мендэлем еще в 60-е годы прошлого века, но принято и осознано наукой¹ только в начале XX в. Тогда же В.Иоганзэн назвал эти факторы генами, а местом их локализации в клетке единодушно были признаны хромосомы ядра. Однако вплоть до

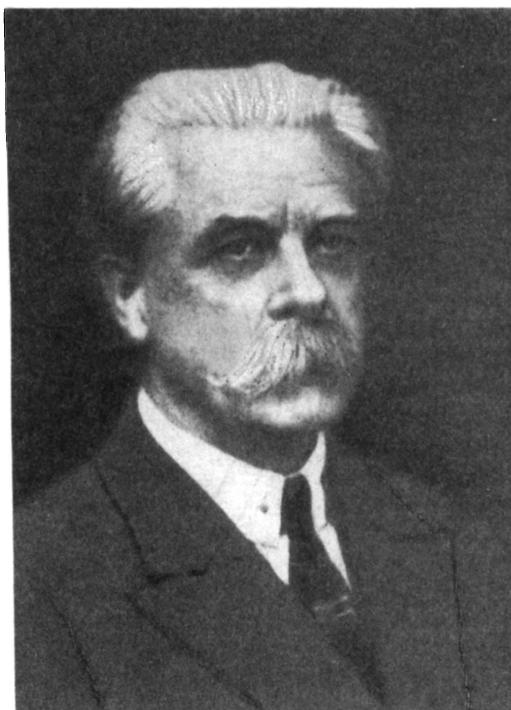
© В.А.Ратнер

¹ Голубовский М.Д. Личностное знание и парадоксы истории генетики // Природа. 1997. № 6. С.67—79.

50-х годов ничего не было известно ни о материальной природе генов, ни о механизмах их действия и контроля над формированием признаков. О генах судили «заочно», не зная, что конкретно кроется за этим словом. Как пошутил позже один из ныне здравствующих генетиков-теоретиков: «Ген — это мифическая единица якобы наследственности». Или, как совершенно серьезно сказал известный американский генетик С.Бензэр: «Гены — это атомы наследственности. Атом — значит неделимый!»

В 1927 г. русский учёный Николай Константинович Кольцов, известный цитолог и генетик, член-корреспондент АН СССР и директор Института экспериментальной биологии, выступил с докладом, где изложил свои довольно гипотетические взгляды на материальную природу генов и хромосом². Исходным толчком к постановке этой проблемы послужил весьма впечатляющий эпизод из его студенческой биографии. В 1893 г. в Москве, в зале Дворянского собрания (после революции — Колонный зал Дома союзов), на съезде естествоиспытателей и врачей столкнулись две противоположные точки зрения на сложность устройства клетки и наследственности. Профессор-зоолог М.А.Мензбир считал механизм наследственности очень сложным: клетка, ядро, протоплазма, хромосомы, в хромосомах — дискретные наследственные факторы и т.д. В этом случае сложность хромосом должна быть сопоставима со сложностью организма!

Противоположную точку зрения выразил профессор-химик А.А.Колли. Он сопоставил размер головки сперматозоида (~30 мкм у человека), в котором заключена половина всей наследственной информации потомка, с известными тогда размерами белковых молекул. Получалось, что в этом объеме могло находиться лишь немногого больших молекул, чуть превышающее число самих хромосом.



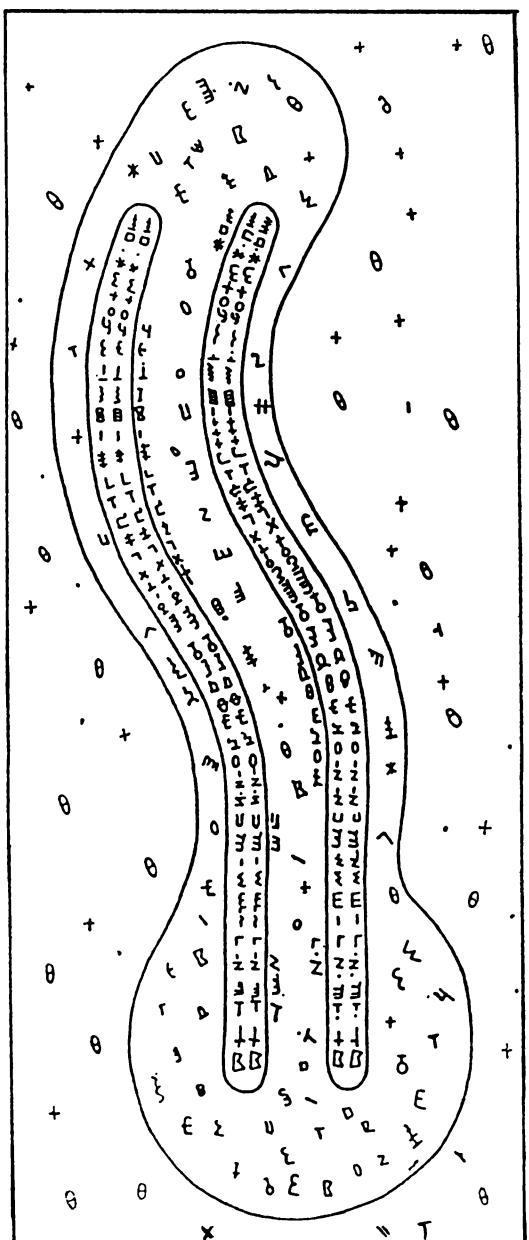
Н.К.Кольцов

Итак, наследственность очень сложна в биологическом отношении, но проста в химическом. Совместимы ли эти точки зрения? Студент Кольцов запомнил эту коллизию. Через 35 лет, уже будучи зрелым учёным, он сформулировал одну из первых гипотез о материальной природе хромосом и генов. Разумеется, это было сделано на уровне знаний своего времени, поэтому многие представления потом существенно изменились, но наиболее глубокие предположения оказались верными. В 1935 г. Кольцов изложил эту гипотезу в более развернутой и иллюстрированной форме³.

К этому времени уже были открыты некоторые свойства белков. Во-первых, стали известны молекулярные массы белков, лежащие по оценкам в интервале 10—2000 тыс. Д. (Теперь такие молекулы называют

² Кольцов Н.К. Физико-химические основы морфологии // Классики сов. генетики. Л., 1968. С.85—92.

³ Кольцов Н.К. Наследственные молекулы // Там же. С.93—120.



Гипотетическая схема хромосомы по Н.К. Кольцову. Внутри хромосомы (контурная линия) — две генонемы, два пучка одинаковых белковых молекул (показаны только две копии), составляющих генетический каркас хромосомы. Каждый символ обозначает отдельный ген. В некоторых местах вблизи генонемы выстраиваются частичные фрагменты последовательности символов. Это отвечает идеи гомологического воспроизведения хромосомы путем «кристаллизации». Внутри и снаружи хромосомы рассеяны копии генов (или их «бломков»), которые участвуют в «кристаллизации».

с видимыми размерами хромосом и клеточного ядра (3—10 мкм).

Кольцов предположил, что хромосомы — это огромные молекулы белков или пучки таких молекул. Других длинных молекул, состоящих из гетерогенных мономеров, в клетках тогда не знали. Тимонуклеиновая кислота (будущая ДНК) рассматривалась как «сравнительно простое органическое соединение, которому было бы странно приписывать роль носителя наследственных свойств».

Хромосома содержит две генонемы, т.е. два пучка одинаковых белковых молекул. Такие гетерогенные упорядоченные хромосомы-молекулы могут иметь огромное число изомеров (комбинаторных вариантов) одинакового состава, но разного порядка символов-генов. Поскольку последовательность генов наследуется, то хромосома даже в интерфазе клеточного цикла (когда ее не видно в микроскоп) не может распадаться на компоненты-гены; иначе они не смогут снова сложиться в прежнем порядке. Поэтому в процессе воспроизведения хромосомы-молекулы последовательность генов должна сохраняться. По биологической традиции это соображение было облечено в форму афоризма: «Каждая молекула от молекулы» (лат. — «*Omnis molecula ex molecula*»).

«Если мы признаем, что самой существенной частью хромосомы являются длинные белковые молекулы, состоящие из нескольких десятков или сотен атомных групп радикалов (всего-то! — В.Р.), то моргановское представление о хромосоме как о линейном

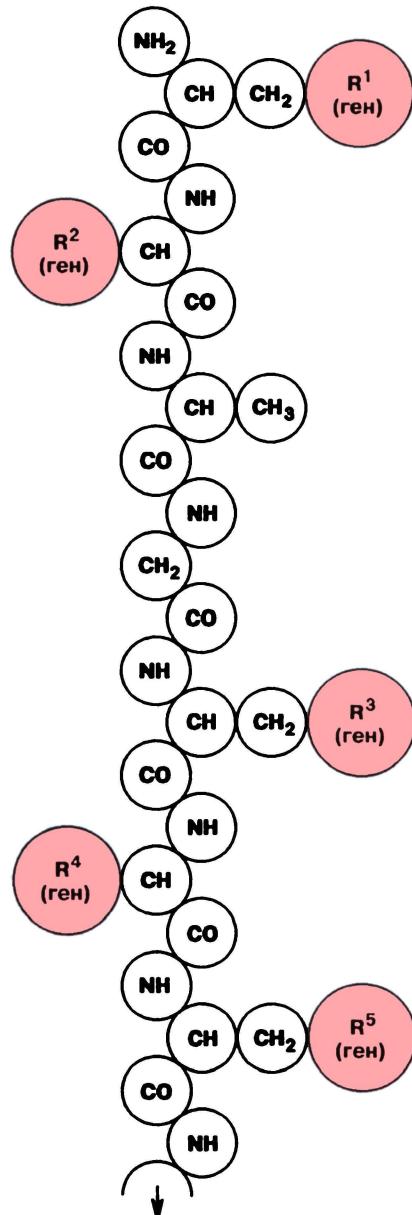
макромолекулами.) Во-вторых, было показано, что разные белки распадаются на аминокислоты не менее 17 типов (в дальнейшем — 20). Если представить себе, что белки — линейные молекулы, а по рентгеноструктурным данным линейный размер аминокислот ~0.003 мкм, то линейные цепочки всего из 100 звеньев составят уже ~0.3 мкм, что вполне сопоставимо

ряде генов получит ясную конкретную основу. Радикалы хромосомной молекулы — гены — занимают в ней совершенно определенное место, и малейшие химические изменения в этих радикалах, например отрыв тех или иных атомов и замена их другими <...> должны являться источником новых мутаций».

Из предложенной Кольцовым схемы организации хромосомы вытекает, что можно поискать такие химические вещества, которые способны модифицировать боковые радикалы, т.е. возможен индуцированный химический мутагенез. В середине 30-х годов он предложил своим молодым сотрудникам начать поиск таких химических мутагенов. Наибольшего успеха из них добился Иосиф Абрамович Рапопорт, который по праву считается одним из первооткрывателей химического мутагенеза⁴.

Сейчас мы можем объективно оценить идею Кольцова, который первый предположил, что генетический «каркас» хромосомы составляет гигантская линейная макромолекула, построенная из ограниченного разнообразия мономеров. Эта гипотеза полностью оправдалась, правда, для молекул ДНК, а не белков (хотя белки тоже имеют линейную структуру и состоят из мономеров).

Вместо случайной сборки генов в хромосому при ее удвоении Кольцов предложил фактически матричный принцип воспроизведения хромосом, сохраняющий порядок генов. Для этого он постулировал как бы «гомологию» отношений между одноименными боковыми радикалами (генами). Все это хорошо согласовывалось с тогдашними представлениями генетиков о гомологичном спаривании генов в мейозе, о линейной структуре хромосом и т.д. Кроме того, эта идея фактически натолкнула его на мысль о реальности химического мутагенеза.



Гипотетическая молекулярная структура геномы. Фактически это — полипептидная цепь белка, где боковые радикалы предположительно играют роль генов (выделены цветом).

⁴ Строева О.Г. Иосиф Абрамович Рапопорт в зеркале своих трудов // Природа.. 1997. № 1. С.3–12.

Разумеется, многие частные детали и гипотетические представления не выдержали испытания временем. Главную роль в гипотезе Кольцова играют белки, а нуклеиновые кислоты оказались «за кадром» построенной схемы. Но такова была реальность того времени. Время нуклеиновых кислот пришло позже — в конце 40 — начале 50-х годов. Линейные размеры макромолекул белков действительно приближаются к размерам хромосом, но надо учесть, что глобулярные белки свернуты в пространственные глобулы, диаметром ~2—10 нм, что в тысячи раз меньше их линейных размеров. Молекулы нуклеиновых кислот еще длиннее: в гаплоидном гене человека $3\cdot10^9$ нуклеотидов, занимающих в длину ~1 м, а их объем составляет всего 20 мкм³! Хромосомы содержат не сотни генов, а десятки тысяч. Линейный размер генов тоже значительно больше, чем размеры боковых радикалов аминокислот.

Идея хромосомы-молекулы произвела глубокое впечатление на ближайшего ученика Н.К.Кольцова — Н.В.Тимофеева-Ресовского.

КЛАССИЧЕСКАЯ ЗЕЛЕННАЯ ТЕТРАДЬ

Ученик Н.К.Кольцова, выдающийся русский генетик Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский в 1924—1945 гг. работал в Германии. К середине 30-х годов он возглавлял Отдел генетики Института мозга им.Кайзера Вильгельма. Одно из направлений его работы было связано с развитием кольцовской идеи о физико-химической природе генов и хромосом. Кроме того, он имел обширные контакты с физиками-теоретиками копенгагенской школы, хорошо знал Нильса Бора и увлекался квантовой теорией Бора. В начале 30-х годов в лаборатории появился молодой физик-теоретик Макс Дельбрюк, ученик Макса Борна. Между ними произошло следующее «касание», обогатившее идею молекулы-гена. Вот как сам Н.В. описывает развитие этих событий:

«Отвечу на вопрос, имел ли я

влияние на Дельбрюка, особенно в смысле кольцовской идеи о наследственной молекуле. Никакого особенного влияния тогда не имел. Это он выдумывает <...>, конкретное переманивание Дельбрюка в биологию <...>, я, сознаюсь, произвел <...>. А он, будучи «хаузтеоретикер» (домашний теоретик) у самого Хана (Ото Гана. — В.Р.), думал, что теоретик-физик — он все знает и кое к чему может снizойти. А прочее человечество — это такие придуры какие-то, человекообразные. Поэтому он к нам явился, так сказать, с откровением, что вот, между прочим, отбором ведь можно количественно заняться <...>. Тогда я позволил себе из собственной лабораторной периодики извлечь около дюжины книг, презентовал их ему, что «Америки вы покуда не открыли» <...>. Он был несколько этим смущен. Он, что говорить, очень горд был. И с той поры попросился в нашу Буховскую группу <...>. Ну и тут мы быстро сконтачили. Я рассказал ему про кольцовское общее представление о молекулярной биологии генов ли, хромосом, что мы тогда <...> пытались экспериментально показать мономолекулярность принципиальную, в общем смысле, генов. То есть что это единная физико-химическая элементарная структура, так сказать, а не кусочек сливочного масла <...>. Он в этом принял участие. Из этого родилась так называемая потом классическая зеленая тетрадь.

Да, повлиял. Но какое это влияние — треп один»⁵.

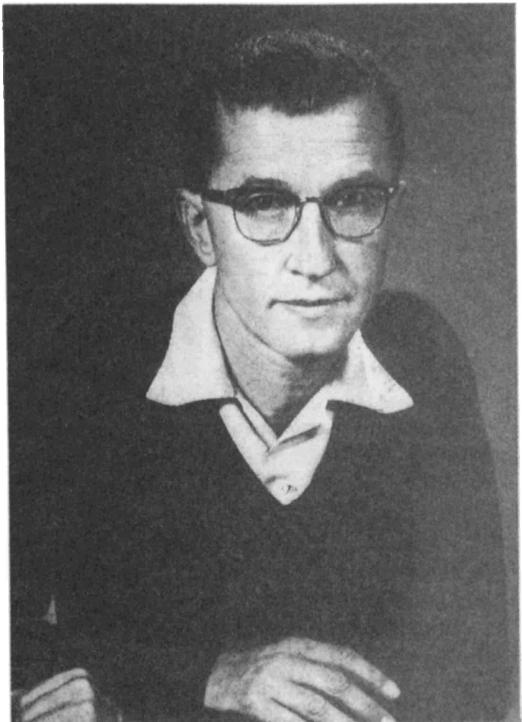
Тут Н.В. явно поскоромничал. Его сотрудник Карл Циммер вспоминал впоследствии:

«Мы встречались два-три раза в неделю, в основном — в доме Тимофеева-Ресовского в Берлине, где мы разговаривали по десять и более часов без перерыва, лишь иногда поглощая пищу в ходе разговоров. Не могу судить, кто большее почёрпнул из

⁵ Тимофеев-Ресовский Н.В. О прожитом // Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский. Очерки, воспоминания, материалы / Под. ред. Н.Н.Воронцова. М., 1993. С.18—51.



Н.В. Тимофеев-Ресовский.



М. Дельбрюк.

этого обмена идеями, знаниями и опытом, но является фактом, что через несколько месяцев Дельбрюк столь глубоко заинтересовался количественной биологией, и особенно — генетикой, что остался в этом поле навсегда»⁶.

Иначе говоря, это был, как теперь говорят, «мозговой штурм». Зная неудержимый характер Н.В. и его идеиное доминирование в любой аудитории, могу сказать, что именно он сеял семена, а его молодые коллеги слушали, не отрываясь.

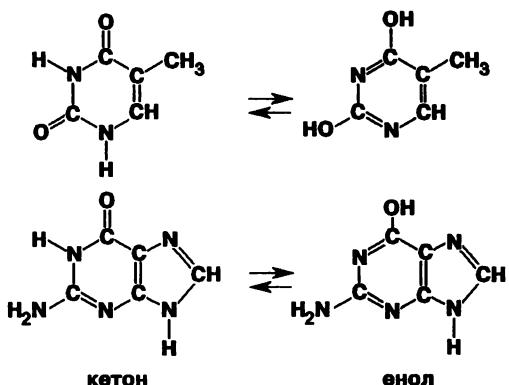
В конце 20 — середине 30-х годов Тимофеев-Ресовский и его со-трудники изучали закономерности возникновения мутаций под действием рентгеновских лучей и других жестких излучений. Главная идея состояла в том, что квант излучения или частица

ионизирует атомы внутриклеточного вещества. При этом возникают мутации генов. Если механизм мутаций одноударный, т.е. один акт ионизации в объеме мишени вызывает мутацию, то число мутаций (N^*) при облучении растет по закону

$$N^* = N_0 \{1 - \exp(-vD)\},$$

где N_0 — начальное число мишней в объеме v , D — доза облучения, измеряемая числом пар ионов в см^3 . В тканях дрозофилы доза в один рентген вызывает $1.6 \cdot 10^{12}$ актов ионизации на см^3 . Поэтому константа v имеет размерность см^3 , т.е. объема мишени, ионизация которой достаточна для возникновения мутации. Изменяя N_0 , N^* и D , можно оценить объем мишени, которая предположительно отождествляется с геном, т.е. — физический размер гена. По представлениям Тимофеева-Ресовского, ген — неделимая элементарная единица,

⁶ Zimmer K.G. The Target Theory // Phages and the Origins of Molecular Biology. N.Y., 1966. P.33—42.



Таутомерные (изомерные) состояния мономеров ДНК: вверху — тимина, внизу — гуанина.

своего рода атом наследственности, а его мутации — изменения внутреннего состояния.

Подсчет рещесивных лётальных мутаций в X-хромосоме дрозофилы, по данным для различных излучений, показал, что $v=1.77 \cdot 10^{-17}$ см³. Это соответствует сфере диаметром $d=3.2 \cdot 10^{-6}$ см = 32 нм. Поскольку характерные межатомные расстояния ~0.2—0.3 нм, а средний объем атома $\approx (8 \div 27) \cdot 10^{-3}$ нм³, значит, число атомов в гене 300—1000, а характерный размер гена 2—3 нм (по более поздним оценкам⁷, 2—6 нм). Для сравнения⁸, диаметры молекул глобулярных белков 2—10 нм. Если среднее число атомов, составляющих мономеры белков (аминокислоты), равно 15, то воображаемый ген-белок должен состоять из 20—70 аминокислот. Сегодня мы знаем, что это число занижено. Наконец, по более поздним и точным оценкам Тимофеева-Ресовского и Циммера, средний объем мишени 1700 нм³, что соответствует диаметру сферы 25 нм, числу атомов $6.3 \cdot 10^5 \div 2.1 \cdot 10^6$ и числу пар нуклеотидов (для ДНК) 10000—40000. По современным данным, эти цифры для генов дрозофилы не завышены.

Тем не менее сделанный автора-

ми вывод ясен: ген — макромолекула, состоящая из 100 мономеров и более, как и предполагал Кольцов. Поэтому хромосома-молекула должна быть в сотни и тысячи раз больше. При взаимодействии с излучениями молекула-ген должна проявлять квантовые свойства. Из химии, в том числе — квантовой, известно, что сложные молекулы могут иметь изомерные формы, т.е. различные структуры при том же составе. Если гены-молекулы построены из небольшого разнообразия мономеров, то комбинаторика вариантов одного состава огромна. Например, для линейных молекул из L мономеров, принадлежащих к p различным типам, число изомеров будет

$$L!/k_1!k_2!\dots k_n!, \sum_{i=1}^n k_i = L,$$

где k_i — число мономеров i -го типа.

Дельбрюк предположил, что изомеры соответствуют аллелям гена, а изомерные переходы — мутациям. С другой стороны, изомеры отвечают дискретным энергетическим состояниям молекулы в потенциальных ямах, которые разделены потенциальными барьерами конечной величины (порогами). Туннельный эффект сквозь эти барьеры маловероятен, и чем выше порог, тем дальше ожидание. Однако если поступившая извне энергия достаточна для преодоления барьера (т.е. для ионизации), то произойдет радиационная индукция изогенного перехода, т.е. мутация. Ясно также, что большая молекула имеет огромное число дискретных устойчивых состояний-аллелей.

Интересно, что уже в 50-е годы идея изомерных переходов между квантовыми состояниями генов нашла реальное воплощение. Было показано, что азотистые основания нуклеотидов ДНК имеют так называемые таутомерные варианты. Таутомеры образуют различное число водородных связей в ДНК и в результате — пары с другими нуклеотидами, нарушая канонические правила комплементарности: А—Т и G—С. Квантовые таутомерные переходы вносят свой вклад в спонтанный

⁷ Ли Д.Е. Действие радиации на живые клетки. М. 1963. С. 139.

⁸ Альбертс Б., Брэй Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. М.: 1986. Т.1. С.113.

мутагенез. А многие химические мутагены — аналоги нуклеотидов — имеют повышенную вероятность таутомерного перехода, т.е. индуцируют мутационные замены нуклеотидов в ДНК.

В 1935 г. Тимофеев-Ресовский, Циммер и Дельбрюк по приглашению Геттингенской академии естествознания сделали доклад о структуре гена и механизме мутаций, который затем был опубликован в виде небольшой тетради с зеленой обложкой и получил название «Классическая зеленая тетрадь»⁹. Позже в своих воспоминаниях Н.В. писал:

«Я лично с 40-х годов больше этим не занимаюсь. Правда, меня многие, особенно там, за рубежом, считают чем-то вроде деда этого направления. Потому что новая, послевоенная редакция его была запущена Дельбрюком, а Дельбрюку соответствующую вещь я заправил в мозги в 30-е годы. Вот с этого, в сущности, пошло все, с этой самой нашей классической, так называемой «зеленой тетрадочки» Геттингенского общества наук. Ну и пусть, значит, дальше развивается на добре здоровье»¹⁰.

Не следует думать, что «модель трех» в полной мере выдержала испытание временем. Оказалось, что оценка размера генов, действительно, не очень далека от реальной, а гены — макромолекулы, но не белки, а сегменты ДНК. Квантовые явления действительно участвуют в первичном мутагенезе, но совсем не так, как предполагал Дельбрюк. В модели рассматривались и другие важнейшие свойства генов — способность к удвоению и к контролю признаков клетки и организма и др. Именно Тимофеев-Ресовский предложил тогда идею (и термин) конвариантной редупликации генов, т.е. их способности «рядом с собой построить себе точно подобные и оттолкнуть», но с включением в себя наследственных вариаций, мутаций.

Главное значение этой модели

состоит в том, что она привлекла к проблеме гена многих выдающихся физиков. В дальнейшем это оказалось решающим событием в ходе выяснения молекулярной природы генов, зарождения молекулярной биологии и генетики, развития информационно-кибернетического подхода в генетике.

В 1938 г. Дельбрюк, настроенный антинацистски, воспользовался поддержкой Рокфеллеровского фонда и уехал в США, полностью посвятив свою деятельность вопросам молекулярной генетики. Опыт физика, вероятно, подсказал ему, что для успешного решения проблемы гена следует найти такие биологические объекты, которые по размеру минимально отличались бы от генов. Дельбрюк выбрал бактериофагов. В то время (1939—1940) никто не предполагал, что фаги подчиняются законам генетики. Вместе с А.Хэрши, американским вирусологом, и С.Луртия, молодым вирусологом, эмигрантом из Италии, они организовали «фаговую группу», которая впервые использовала фаги как генетические объекты. В дальнейшем Дельбрюк, Луртия и Хэрши получили Нобелевскую премию за основополагающие исследования по генетике бактериофагов.

Таким образом, «касание» Н.В. Тимофеева-Ресовского и М.Дельбрюка породило квантовую модель гена-молекулы. В свою очередь, «модель трех» и «Зеленая тетрадь» произвели сильное впечатление на Э.Шредингера — одного из создателей квантовой механики.

ЧТО ТАКОЕ ЖИЗНЬ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ШРЕДИНГЕРА

Австрийский физик-теоретик Эрвин Шредингер, именем которого названо основное уравнение квантовой механики, Нобелевский лауреат, в 1938 г. покинул родину и переехал в столицу Ирландии — Дублин. Хотя он не был евреем и не подвергался гонениям в Австрии и Германии, его отталкивал нацизм. Поэтому он принял приглашение президента Ирландии И. де Валера возглавить Школу теоре-

⁹ Timofejeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M. // Nachr. Ges. Wiss. Gottingen. 1935. Bd.6. S.189—245.

¹⁰ Тимофеев-Ресовский Н.В. Воспоминания. М., 1995.

тической физики Института высших исследований в Дублине. Авторитет Шредингера в физике был исключительно высок. По свидетельству У.Мура¹¹, биографа Э.Шредингера, к 1960 г. число публикаций, в которых использовалось уравнение Шредингера, превысило 100 тыс.

Будучи широко образованным человеком, Шредингер не замыкался только на физике: здесь и работа о роли древних греков в современной цивилизации, и книга стихов, и многое другое. Особое место в его научном творчестве занимает небольшая книга «Что такое жизнь? С точки зрения физика», написанная по материалам трех популярных лекций¹², прочитанных в Дублине в феврале 1943 г. на основе «Зеленой тетради». Шредингер был хорошо знаком с авторами этой работы по совместным семинарам физиков-теоретиков (и частично — радиационных генетиков) копенгагенской школы. Это и стало следующим «касанием» создателей великой идеи.

Прежде всего Шредингер развел модель гена-молекулы (модель Дельбрюка, как он ее часто называл):

«Предположим, что по своей структуре ген является гигантской молекулой, которая способна только к дискретным изменениям, сводящимся к перестановке атомов с образованием изомерной молекулы.

Перестановка может коснуться небольшой части гена; возможно огромное число таких различных перестановок. Потенциальные барьеры, разделяющие возможные изомерные конфигурации, должны быть достаточно высокими (по сравнению со средней тепловой энергией атома), чтобы сделать переходы редким событием. Эти редкие события мы будем отождествлять со спонтанными мутациями»¹³.

Шредингер обратил внимание,



Э.Шредингер.

что стабильная структура молекул скорее отвечает кристаллической, чем аморфной. Рассматривая гетерогенную сложную органическую молекулу, Шредингер заключает:

«Мы можем совершенно точно назвать это образование апериодическим кристаллом, или твердым телом, и выразить нашу гипотезу словами: мы полагаем, что ген или, возможно, целая хромосомная нить представляют собой апериодическое твердое тело».

Такая модель допускает экспериментальную проверку. При термоактивационном механизме среднее время изомерного перехода (т.е. мутации) равно

$$t = \tau \exp\{W/kT\},$$

где W — высота барьера, kT — средняя тепловая энергия атома при температуре T . Константа $\tau=10^{-13}-10^{-14}$ соответствует периоду колебаний атомов в системе. Как видно, устойчивость аллеля в сильной степени зависит от температуры T и высоты

¹¹ Moore W. Schrödinger E. Life and Thought. Cambridge, 1989.

¹² Schrödinger E. What is life? The physicist's viewpoint. Cambridge, 1944.

¹³ Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M. // Nachr. Ges. Wiss. Gottingen. 1935. Bd.6. S.189—245.

барьера W . Чем выше W и ниже T , тем он стабильнее.

Действительно, генетики экспериментально установили, что при увеличении температуры «нормальные» аллели мутируют чаще, а скорость мутаций некоторых нестабильных аллелей вообще не меняется. В то же время скорость мутаций, индуцированных рентгеновскими лучами, не зависита от скоростей спонтанных мутаций облучаемых аллелей, т.е. была одинакова как для устойчивых, так и для нестабильных аллелей.

Далее Шредингер сделал еще один принципиальный шаг. Он попытался ответить на вопрос о функциональной роли молекулы-гена и молекулы-хромосомы по отношению к контролируемым ими признакам организма.

«Хромосомы <...> содержат в виде своего рода шифровального кода весь «план» будущего индивидуума и его функционирования в зрелом состоянии. Каждый полный набор хромосом содержит весь шифр <...>.

Но термин шифровальный код, конечно, слишком узок. Хромосомные структуры служат в то же время и инструментом, осуществляющим развитие, которое они же предвещают <...>. Они являются одновременно и архитектором, и строителем <...>.

Как такая крошечная частичка вещества — ядро оплодотворенного яйца — может вместить сложный шифровальный код, включающий в себя все будущее развитие организма? Хорошо упорядоченная ассоциация атомов, наделенная достаточной устойчивостью для длительного хранения своей упорядоченности, представляет единственно мыслимой материальной структурой, в которой разнообразие возможных (изомерных) комбинаций достаточно велико, чтобы заключать в себе сложную систему детерминации в пределах минимального пространства».

Иначе говоря, биологическая сущность гена и хромосомы состоит в том, что они представляют собой молекулярные записи сложной структуры отдельных признаков, онтогенеза и

организма в целом. Средства записи — комбинаторика вариантов больших молекул-генов. Таким образом, Шредингер подошел к формулированию информационно-кибернетического подхода в генетике. Конечно, этот первый шаг еще был неподробным и достаточно фигуральным, метафоричным. Но из него в дальнейшем вырос подход к проблеме кодирования генетической информации.

Наконец, Шредингер делает последний шаг в своей концепции:

«Из общей картины наследственного вещества, нарисованной Дельбрюком, следует, что деятельность живой материи, хотя и основана на законах физики, установленных к настоящему времени, но, по-видимому, подчиняется до сих пор неизвестным другим законам физики, которые, однако, как только они будут открыты, должны составить такую же неотъемлемую часть этой науки, как и первые».

«Жизнь — это упорядоченное и закономерное поведение материи, основанное не только на одной тенденции переходить от упорядоченности к неупорядоченности, но и частично на существовании упорядоченности, которая поддерживается все время».

Говоря иными словами, организм — это макроскопическая упорядоченная система, действующая по детерминированным законам, тогда как его основу составляют макромолекулы (гены, хромосомы исходной зиготы), поведение которых носит квантовый, статистический характер. Казалось бы, второе начало термодинамики (закон возрастания энтропии для изолированных систем) требует, чтобы неупорядоченность нарастала. Энтропия служит мерой хаотичности системы, а ее убывание увеличивает упорядоченность. Однако организмы — не изолированные системы, поэтому они не только сохраняют упорядоченность, но размножают себя и строят в онтогенезе новые макроскопические упорядоченные системы под контролем квантовых молекулярных объектов — генов. Шредингер предполагает, что эта

особенность жизни, отличающая ее от всего неживого, возникает на основе действия каких-то новых, не известных физике законов, не менее великих и фундаментальных, чем, например, начала термодинамики.

Согласно развивающейся концепции, живой организм избегает перехода к хаосу за счет питания высоко упорядоченными продуктами. «Он (организм) питается отрицательной энтропией, как бы привлекая на себя ее поток (извне. — В.Р.), чтобы компенсировать этим увеличение энтропии, производимое им в процессе жизни, и таким образом поддерживать себя на постоянном и достаточно низком уровне энтропии <...>.

<...> способность «пить упорядоченность» из подходящей среды, по-видимому, связана с присутствием «апериодических твердых тел» — хромосомных молекул».

Для физика такое положение дел кажется чудом: единичная группа атомов, существующая изначально (в зиготе) в единственном экземпляре, влияет на формирование макроскопического признака. Даже в многоклеточном организме (число клеток $\sim 10^{14}$) число таких групп составляет мизерную долю всего ансамбля. И тогда следует вопрос:

«<...> не напоминают ли они нам отдельные пульты управления, разбросанные по всему организму и осуществляющие связь между собой благодаря общему для них коду?»

И последнее. «Апериодический кристалл» — ген, хромосома — способен формировать «порядок из порядка», точнее — распространять уже имеющийся в нем порядок на новые массы вещества. Фактически это похоже на апериодическую кристаллизацию, порожденную исходной молекулой-геном. В более умозрительной форме этот принцип отмечал еще Кольцов. Генетически это прообраз механизма удвоения хромосомы-молекулы.

Таким образом, Шредингер излагает хотя и недетализированную, но

достаточно последовательную картину физических явлений, которые могли бы составить основу генетических механизмов. Среди наиболее значительных выводов, как теперь ясно, — представления о гене и хромосоме как о молекулярных записях информации (шифровальном коде), контролирующих формирование макроскопических признаков организма путем управления. Иначе говоря, так возник информационно-кибернетический подход в генетике. Согласно этой концепции гены обладают «квантовой» стабильностью и воспроизводятся путем «кристаллизации» с участием затравки — предыдущего «апериодического кристалла» — гена.

Книга Шредингера имела огромное влияние на дальнейший ход событий. Из уст признанного всеми ученым молодое поколение физиков узнало о возможной реальности новых фундаментальных законов физики. Молодежь, ряды которой пополнились после окончания войны, замерла от искушения. Большинство выбрало путь в биологию и усвоили идею «шифровального кода» и гена-молекулы. Среди тех, на чьи судьбы повлияли идеи Шредингера, были Ф.Крик, Дж.Уотсон, М.Уилkins, С.Бензэр, Г.Стент, Дж.Леддерберг и сотни других. Это «касание» гения было массовым. Имена Тимофеева-Ресовского и Дельбрюка стали широко известны англоязычному миру науки. У нас книга впервые была переведена и издана в 1947 г., но вскоре запрещена вместе со всей генетикой в годы лысенковщины. Только после 1955 г. идеи Шредингера стали публично обсуждаться в советской физической и биологической науке. Однако за это время наука уже заметно ушла вперед, и на повестку дня встали следующие проблемы: генетический код, генетические процессы, молекулярная кибернетика и т.д., в решении которых советские ученые уже смогли принять посильное участие.

Через 20 лет, подводя первые итоги развития молекулярной биологии и генетики, Г.Стент отметил: «Вторже-

ние этих людей (физиков. — В.Р.) в генетику и родственные ей области биологии в 40-х годах произвело в этой науке революцию, которая, когда пыль рассеялась, оставила в качестве своего наследия молекулярную биологию <...>. Увы, физики были обмануты в своих надеждах. Никаких «других законов физики» на этом пути не обнаружилось <...> чтобы понять как функционирует наследственное вещество, нужно, по-видимому, лишь понимать, как разрываются и образуются водородные связи»¹⁴.

Действительно, на этом пути не подтвердились многие ранние идеи Дельбрюка и Шредингера¹⁵. Стабильность генов обеспечивается не столько их квантовым характером, сколько существованием мощных молекулярных систем репарации повреждений ДНК, действующих на основе дублирования генетической информации (двойная цепь ДНК, диплоидность хромосом, дублирование генов и др.). Температурные зависимости скоростей мутаций, найденные у дрозофилы, относятся не к генам, а к ассоциированным ферментам. Механизмы многих мута-

ций связаны не с изменениями конформации гена (ДНК), а с внедрениями в неё мобильных генетических элементов.

Но тем не менее, дело было сделано. Идея молекулы-гена подтвердилась, но не для белков, а для ДНК, и на более сложном уровне, где роль мономеров-символов молекулярного кода играют не атомы, а нуклеотиды. Молекулярная биология и генетика с самого начала приобрели информационно-кибернетическую окраску. Центральные проблемы этих наук и решались в рамках этого подхода: генетическая информация, ген как единица информации, генетический код, матричная РНК-посредник, регуляторные гены, управление функцией генов и т.д.¹⁶. Такой подход полностью адекватен физико-химической и биологической сущностям этих проблем. Уже в следующих поколениях исследователей автору статьи пришлось развивать теорию молекулярно-генетических систем управления, т.е. фактически — молекулярную кибернетику. И все это — в результате того, что Шредингер перевел стрелку на путях могучего научного потока.

¹⁴ Stent G. Introduction: waiting for the paradox // Phages and the Origins of Molecular Biology. N.Y., 1966. P.3—8.

¹⁵ Crow J.F. // Genetics. 1992. V.130. P.237—239.

¹⁶ Стент Г., Кэлиндер Р. Молекулярная генетика. М., 1981.