

МУТАГЕНЕЗ И ЭВОЛЮЦИЯ

Е.П. Гуськов

Известно, что главным фактором эволюции в Синтетической теории является мутационный процесс [1]. В зависимости от того, какую роль ему приписывают биологи в пусковых механизмах прогрессивного развития органического мира, можно выделить несколько этапов развития этого понятия.

Первый этап отражает дарвиновскую концепцию градуализма — постепенного накопления мелких случайных изменений в геноме, суммирование которых создает возможность приобрести новые адаптивные признаки. С 30-х по 50-е годы абсолютное большинство эволюционистов творили, руководствуясь комбинацией "мутации плюс отбор". Однако бурное развитие молекулярной генетики в 60-е годы, которая перенесла доминанту исследований с морфологического уровня дифференциации живых систем на молекулярный, выявило существование запрещенных и нейтральных мутаций, что и заставило многих крупных генетиков считать градуализм пригодным только для объяснения некоторых моментов микроэволюции. "...Хотя аллельные изменения в уже существующих локусах вполне обеспечивают расовую дифференцировку внутри вида и адаптивную радиацию от ближайшего предка, такие изменения не могут обеспечить крупных эволюционных сдвигов. Последние становятся возможными только в результате появления новых генов, обладающих функциями, которых у них ранее не было" [2].

Второй этап связан с принятием идеи о принципиальных различиях между механизмами микро- и макроэволюции, которая была постулирована Р. Гольдшмидтом [3]. Прогрессивная эволюция осуществима только на основе крупных преобразований хромосом, системных мутаций, позволяющих внезапно, на основе единичного акта приобрести эволюционное новшество. В дальнейшем генетические механизмы прогрессивной эволюции разрабатывались на базе именно этой концепции, краеугольным камнем которой стали исследования механизмов перестроек хромосом и увеличения количества ДНК на основе дупликаций генов в результате неравного кроссинговера [4, 5].

Гуськов Евгений Петрович — доктор биологических наук, профессор, директор НИИ биологии при Ростовском государственном университете, заведующий кафедрой генетики РГУ.

Третий этап связывают с установлением того факта, что прямой корреляции между содержанием ДНК и высотой организации таксона не обнаружено, большая часть генома высокоорганизованных форм "молчит" и представляет "мусорную" ДНК [6]. С этой точки зрения ни полиплоидизация, ни накопление структурных генов путем дупликаций, очевидно, не могут повлиять на скорость прогрессивной эволюции. Более того, они должны создавать высокую степень забуференности онтогенеза и способствовать сохранению консервативности процессов развития. Поскольку значительная часть молчащей ДНК представлена регуляторными генетическими системами, было логичным предположить, что основную роль в возникновении эволюционных новшеств играют изменения блочных моделей регуляции экспрессии генов в течение онтогенеза [7]. Однако и эта модель оказалась достаточно уязвимой для критики, поскольку невозможно предложить реалистический механизм того, как случайные скачкообразные изменения генома могут привести к появлению закономерных согласованных коадаптаций регуляторов, ответственных за фенотипические процессы.

Проблема "перспективных монстров" Р. Гольдшмидта сталкивается с проблемой, неразрешимой в рамках классического макромутационизма. Макромутации единичны и случайны, поэтому надежды, что "монстр" после своего появления сможет найти брачного партнера с соответствующим генотипом, малореальны, а появления нескольких идентичных монстров (т.е. направленность макроэволюционных преобразований) Р. Гольдшмидт не предполагал отчасти из-за того, что идеология закономерной эволюции разделялась в то время лишь ламаркистами, которые рассматривали филогенез только через призму неслучайного адекватного приспособления организмов к условиям среды. Еще одно возражение против концепции макромутационных преобразований связано с тем, что у форм, размножающихся вегетативно или имеющих такие типы полового размножения, как партеногенез или гермафродитизм, системные преобразования генома должны фиксироваться успешнее, чем у облигатно раздельнополых видов, и они должны обладать большей скоростью прогрессивной эволюции. Трудно представить, что системное изменение генома в единичной гамете — женской или мужской — повлечет за

собой каскад эволюционных преобразований.

Центральные вопросы (*что, где, когда и как* определяет процесс прогрессивной эволюции) еще не имеют своих ответов, однако некоторые подходы для их решения обозначены в виде антиномий в духе классического метафизического периода в биологии, из которых необходимо выделить следующие:

Наследственность или среда. Идея ведущей роли внешней среды, которая формирует новые эволюционные приобретения и определяет закономерности эволюционного процесса, заменена парадигмой — внешняя среда вызывает у организмов случайные мутационные изменения, и она же служит фактором, сохраняющим одни измененные формы за счет элиминации других (по образному выражению В. А. Шевченко, "цветы эволюции растут на костях ее жертв"). Эволюция не имеет заданного направления, так как роль организма пассивна — не биота изменяет Среду, а Среда определяет биоту.

Преформизм или эпигенез. Индивидуальная генетическая информация, полученная при слиянии гамет, определяет индивидуальное развитие, но не эволюцию цепи последовательных онтогенезов, так как в процессе существования особей многочисленные мутационные преобразования могут изменить преформированную информацию, нарушить устойчивость нормального онтогенеза и привести к возникновению новых форм. Модификационная изменчивость — это один из способов защиты генетически детерминированного конечного результата, сохраняющий консервативную норму. Противоположная позиция, поддержанная эмбриологом К. Х. Уоддингтоном, сводится к утверждению, что эволюция за счет случайных мутаций — пустая выдумка [8]. "Не изменения генотипа определяют ее направление. Наоборот, эволюция организма определяет изменение его генотипа" [9]. То есть именно онтогенез определяет филогенез, и ключ к пониманию исторического развития хранит эмбриология.

Идеи большинства эволюционистов, имена которых названы в этой статье, достаточно известны и широко обсуждаются в литературе. Однако оригинальный и глубокий подход к решению этих проблем, предложенный И. А. Рапопортом, практически неизвестен по той причине, что основные его монографические труды были практически полностью уничтожены в 1948 и 1965 гг. [10, 11]. Тем не менее его работы 30–40-х годов и сегодня вскрывают новые пласты старых проблем.

И. А. Рапопорт пришел к оценке закономерностей филогенеза через экспериментальный анализ фенотипа. "Фенотипика должна уловить функции и физиологические реакции

наследственно значимых структур и описать цепь морфологических изменений, соединяющую яйцо с дефинитивным признаком взрослого организма, чтобы установить причины и механизм действия генов" [10, с. 4]. Анализ состояния фенотипики, проведенный И. А. Рапопортом более 50 лет назад, показывает, что оно мало чем отличается от современного положения дел в данной области науки, поскольку она не сумела выявить специфику и причинные связи последовательности явлений в индивидуальном развитии.

И. А. Рапопорт ставит перед собой три задачи: обнаружить фенотипические изменения, сходные с мутационными, что позволило бы открыть новые пути анализа независимой дифференцировки. Во-вторых, найти морфогены, химическая структура и способность к определенным типам реакций которых могла бы указать пути внутриклеточных взаимодействий с активными соединениями, определяющими дифференцировку, и, в-третьих, "мог быть решен спорный вопрос об идентичности или неидентичности генов и энзимов, так как в случае тождества специфические изменения морфогенных веществ должны передаваться по наследству" [10, с. 24].

Испытав около 200 соединений различной природы, И. А. Рапопорт приходит к ряду важных обобщений. Он разбивает морфогены на группы и создает классификацию по возможным механизмам действия — инактиваторы и активаторы ферментов, связыватели белков, аналоги физиологически активных соединений и продукты катаболизма. Он выделяет группу соединений с морфогенетической активностью, которые не могут влиять на ферменты, "и это доказывает, что деятельность генов может быть прямо и непосредственно связана с синтезом таких продуктов, как аминокислоты, липоиды и ростовые вещества" [10, с. 59]. "Найденные специфические изменения, соответствующие типам мутаций и появляющиеся, как правило, у 100% особей, оправдывают наше предположение, что этот метод может быть использован при изучении дифференцировки" [10, с. 60]. Идея параллелизма между мутационным процессом и морфогенезом только на первый взгляд кажется простой. "Все структуры, органы и функции равны перед модифицирующим действием химических агентов, и характер специфических ненаследственных изменений отличается поразительным параллелизмом и сходством с мутациями" [10, с. 60]. По мнению автора, это важное свидетельство того, что морфологические и физиологические черты организации зависят от химического состава и *"эволюционные изменения структур осуществляются посредством изменения химических компонентов"*

клетки" [10, с. 60]. Эта фраза кажется особенно важной, так как дает ключ к пониманию дальнейшего пути развития эволюционной идеологии И. А. Рапопорта.

Полученные результаты позволили прийти еще к одному весьма неординарному для того времени выводу. Данные о хемоморфозах показали, что химическая структура вещества и его свойства в известных пределах более важны, чем время действия, поскольку сдвиг реакции возможен на довольно значительном отрезке времени развития и всегда дает один и тот же морфогенетический эффект. Нет нужды предполагать обязательную очередность в индукции продукта гена для обеспечения нормальной последовательности процессов морфогенеза. «Определенные генные продукты могут циркулировать в эмбрионе задолго до начала той реакции, в которой они имеют решающее значение. Эмбриогенез начинается несколькими начальными реакциями. По мере роста и дифференциации зародыша находят приложение все ферментативные продукты, производимые в развивающейся системе. Последовательность, известная "автоматика" формообразовательных процессов, тесно связана со специфическими отношениями между генными продуктами и субстратом. ...Длительность морфогенных реакций является важной, нормализующей, "страхующей" силой, позволяющей устранять, благодаря энзимоподобным свойствам генных веществ, временные эмбриональные дисгармонии и диспропорции» [10, с. 71]. Анализ собственных экспериментальных данных позволяет автору полемизировать с признанным мэтром мутационного эволюционизма Рихардом Гольдшмидтом. В отличие от количественной теории Гольдшмидта, по которой изменение процесса развития определяется числом мутировавших генов, Рапопорт предлагает "безумную" концепцию — генные мутации являются качественными изменениями сложной структуры. Создается впечатление, что открыватель супермутационного эволюционизма отказывается признать ведущую роль мутаций, индуцируемых внешней средой и резко изменяющих генотип, как в становлении онтогенеза, так и в прогрессивной эволюции. И это впечатление, если логично следовать за его рассуждениями, справедливо. "Иначе, чем через призму ненаследственной изменчивости, мутация проявиться не может. Таким образом, сравнительный анализ модификационной изменчивости представляет особую задачу и может открыть новые факты, интересные для эволюционной теории" [10, с. 76] (!).

И. А. Рапопорт четко различает морфологические признаки, определяемые генами, и генетические системы, объектом действия кото-

рых являются те же части и системы организма, которые составляют традиционный объект физиологии и морфологии, новый ряд сцепления генов, но не морфологический, выраженный в карте хромосомы, а динамический, который носит объемный характер. Загадочности возникающих макромутаций противопоставляется принцип взаимодействия уже существующих мутаций, способных в комплексе индуцировать новые свойства. Новое свойство определяется не возникновением мутантных элементов в генотипе, а перекombинацией уже существующих динамических взаимодействующих систем, и с этой точки зрения макромутационные сдвиги вторичны, так как в процессе развития отдельные реакции объединены и соподчинены в новых группах и системах, соответствующих органам и системам тела и *опосредованных последними*.

Еще один важный вывод из этой работы — уничтожение или крайний регресс органа не означает уничтожения зачатка, а следовательно, и соответствующей генетической системы. В качестве доказательства скрытого сохранения многих звеньев цепи и реакций организма, а следовательно, соответствующих динамических генетических систем, приводятся гомеозисные мутации. Постепенное эволюционное становление структуры оставляет прочные вехи и следы в наследственных элементах и новые системы фенотипических связей, развертывающихся во время эмбриогенеза. "Каждый новый шаг запечатлевается материально. Противоположная фаза, дегенерация структуры отнюдь не означает уничтожения всех генных элементов и фенотипических связей, а ограничивается одним лишь звеном" [10, с. 76].

Конец 40-х годов ознаменован для И. А. Рапопорта осмыслением причин и пусковых факторов эволюционного процесса. Удивительно то, что в период расцвета концепций о ведущей роли внешних мутагенных факторов в появлении наследственных изменений — радиационного и химического мутагенеза — ни у кого не вызывало сомнений, что именно они определяют типы и характеристики наследственных изменений, которые и являются элементарными факторами эволюции. Генетики и эволюционисты считали, что, имея в руках такой мощный инструмент, как индуцированная наследственная изменчивость, смогут в короткие сроки, "уплотнив" время, отпущенное для спонтанного мутационного процесса, смоделировать процесс органической эволюции и ответить практически на все вопросы, стоящие перед эволюционной теорией, — каковы причины многообразия органического мира, каковы причины одновременного существования высоко- и низкоорганизованных форм, или причины раз-

ных скоростей эволюции, каковы механизмы становления новых признаков и т.д. И, хотя искусственный мутагенез не торопился дать четкие ответы, сомнений в его могуществе тогда не было, а истинные утраты его престижа и разочарования наступят только в конце 80-х.

Казалось, что сама судьба определила основателю супермутагенеза стоять в передовых рядах исследователей, получавших и описывающих новые мутации, и формулировать эволюционные концепции. К удивлению, он пошел иной, никем не замеченной дорогой и, как обычно, находит важные мотивы отказа от традиционных и всем понятных методов исследования причин эволюции. В своих работах И. А. Рапопорт практически не рассматривает искусственные мутагены радиационной или химической природы как источники эволюционных преобразований. В одной из них, написанной в 1947 г., он высказывает три гипотезы о причинах естественного мутационного процесса [12]. Первая — мутации вызываются внутриклеточными симбионтами — бактериями или вирусами, проникающими как в цитоплазматический, так и ядерный материал. Вторая причина — мутагенным эффектом могут обладать продукты жизнедеятельности самих микроорганизмов. И третий механизм, самый вероятный, с его точки зрения, и поддающийся экспериментальной проверке, заключается в том, что сами продукты гена — первичные или вторичные — могут быть ответственны за мутагенез.

В качестве естественного субстрата, способного изменить генотип, была избрана уреазы — ключевой фермент азотистого обмена, разлагающий мочевины до аммиака и углекислого газа. Выбор был сделан не случайно, — во-первых, протеолитические ферменты "более опасны" для организма, ибо изменение их активности отражается на всех звеньях внутриклеточного метаболизма. Во-вторых, этот фермент филогенетически "универсален". В-третьих, он в значительной части сохраняет свою протеолитическую активность даже после расщепления молекулы.

Уреазы, добавленная в питательную среду, вызвала у личинок дрозофилы "пучок" специфических мутаций. Ответственность за ее мутагенный эффект должна, по мнению исследователя, нести карбаминовая кислота — промежуточный продукт распада мочевины под влиянием уреазы. Было показано, что эфиры карбаминовой кислоты, в частности этилкарбамат, могут легко переходить из крови в ткани или из других тканей, в частности из кишечника, — в половые железы. Статья заключается следующим абзацем:

"Изложенный фактический материал и вы-

сказанные предположения не дают права оценивать ферменты в качестве факторов, постоянно вызывающих естественные мутации. Однако в некоторых случаях специфические биокатализаторы, закономерно появляющиеся в клетке, через посредство своих ближайших продуктов становятся мутагенными факторами. Обычно гены определяют структуру ферментов, но порой, несравненно реже, осуществляется влияние ферментов на генную структуру" [12, с. 69].

Это положение представляется весьма важным, так как открывает новые перспективы для анализа причин естественного мутационного процесса как фактора появления эволюционных новшеств. Сторонники "экстернального" подхода к источникам изменчивости зачастую встречаются с практически неодолимыми трудностями как теоретического, так и практического характера. Так, более чем 50-летнее применение физических и химических мутагенов показало, что искусственный мутагенез увеличивает количественные характеристики естественной изменчивости, в то время как качественные изменения, которые характеризуют природный мутационный процесс, практически не встречаются в модельных экспериментах — ни одна из полученных в условиях лаборатории форма по своим признакам не смогла перешагнуть ту грань, которая отличает один вид от другого. Так же, как и при искусственном отборе, человек получает новые породы и сорта, но не новые виды. Другой, недостаточно понятный факт даже на уровне тривиальных объяснений связан со следующими обстоятельствами. Эволюционный процесс, сопровождающийся всеми необходимыми атрибутами — дивергенцией, конвергенцией, адаптивной радиацией, ароморфозами и т.д., — в течение сотен миллионов лет осуществляется в водной среде, которая достаточно надежно защищает и от внезапных радиационных воздействий, и от неожиданно высоких концентраций химических соединений, обладающих мутагенной активностью. Водная среда обеспечивает высокую стабильность физико-химических характеристик, изменение которых всегда имеет инерционный характер и описывается уравнениями градиентов. Тем не менее активно плавающие организмы способны даже в неоднородной по каким-то характеристикам среде выбрать оптимальную экологическую нишу. С этой точки зрения океаническая Среда должна быть относительно бедной по видовому составу и процесс эволюции в ней должен быть сильно заторможен в связи с незначительными эффектами внешних мутагенных факторов. Однако так же, как и на суше, в океане прекрасно сосуществуют все типы животных, внутри которых мы обнаруживаем как брадителические, так

и тахителические формы — наутилусы, мечехвосты, ракоскорпионы и киты. Можно ли судить по живым ископаемым о палеоэкологии Силура? Однако ответ почти очевиден, если стать на точку зрения И. А. Рапопорта, что при естественном мутационном процессе ведущую роль в возникновении эволюционных новшеств играет "интернальный" мутагенез, который в отличие от "экстернального" индуцированного мутагенеза носит не случайный, неопределенный характер, а регулируется определенными закономерностями, которые лежат в основе феногенетических преобразований или механике развития в онтогенезе.

С особенной четкостью эти идеи изложены в "Микрогенетике": "Однако в своем реальном существовании живое окружено тесным сплетением различных внешних влияний, нормальных и аномальных, среди которых находятся раздражители, способные сами вызывать наследственную изменчивость. Какая же доля изменений приходится на возникающие эндогенно, под знаком статистики, которая тому эквивалентна, и какая часть спонтанного мутагенеза обусловлена физическими, химическими, температурными и прочими раздражителями? Мы полагаем, что первое место в спонтанной изменчивости принадлежит химическому началу, но не только потому, что оно является чрезвычайно разнообразным, и не потому даже, что у многих живых существ найдены природные мутагены в виде алкалоидов, глюкозидов, эфиров, токсинов. Все это есть и производит сильное впечатление, но не должно относительно всех организмов считаться правилом.

Химические мутагены в спонтанном мутагенезе стоят на первом месте по другой причине, а именно в силу своеобразных свойств многих промежуточных продуктов основного синтеза... с геном прямо взаимодействуют не энзимы, а именно промежуточные продукты ферментативного синтеза" [12, с. 21].

Изменения, возникающие в онтогенезе, должны подчиняться внутренним закономерностям, внешнее проявление которых мы впервые обнаруживаем как модификации и морфозы. И. А. Рапопорт подчеркивает генетическое родство между мутациями и морфогенетическими изменениями, полагая, что морфозы — это "предупреждающий" знак направления дальнейших эволюционных преобразований. Онтогенез не является кратким и сжатым повторением филогенеза, потому что он сам определяет возможности филогенеза. Если удастся понять принципы возникновения ключевых взаимодействий между генетическими комплексами взаимодействий в онтогенезе, предсказать будущее эволюции группы окажется гораздо легче, чем

узнать, чем были эти системы в прошлом. Внутренняя комбинаторика генетических взаимодействий бесконечна, но предсказуема и появляется надежда на возможность управления развитием, используя не внешние факторы, а только богатство внутренних взаимодействий генома.

Через все сочинения И. А. Рапопорта проходит еще одна важная мысль, которая может быть нечетко обозначена, но тем не менее прослеживается во времени. Он подразделял генетические исследования на три уровня — генетика признаков, генетика процессов и генетика свойств. Первый уровень — это менделизм-морганизм, однако Природа скачкообразными изменениями генов или их перекombинацией далеко не исчерпывается. Второй уровень — тот, которому И. А. Рапопорт посвятил всю свою жизнь, — это генетика процессов, или генетика управления онтогенезом. И третий уровень, к которому пока еще нет реальных подходов, — генетика свойств. Генетика свойств — это, в первую очередь, генетика эволюции нервной системы, однако, к сожалению, в современной генетике очередь до нее еще не дошла. "Нельзя пройти мимо непрерывного нарастания под знаком высокого коэффициента, разнообразия в направлении от микрофизических к химическим и микрогенетическим структурам. Это продолжается затем от микрогенетики ко всем другим биологическим структурам — морфологическим, эмбриональным, метаболическим, а затем, что, по-видимому, связано с новым крупным шагом вперед, к нейрофункциональным структурам животных" [11, с. 383].

Несомненно, что эволюционные концепции профессора И. А. Рапопорта являются крупным вкладом в методологию решения многих проблем, однако, кажется, что он настолько опередил свое время, что их осмысление потребует еще немало лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеев-Рессовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В. Краткий очерк теории эволюции. М., 1969. 408 с.
2. Оно С. Генетические механизмы прогрессивной эволюции. М., 1973. 222 с.
3. Goldschmidt R. Ecotype, ecospecies and macroevolution // *Experientia*. 1948. 4. 465–472.
4. Haldane J.B.S. The causes of evolution. N.Y., 1932. 453 p.
5. Ohno S. The role of gene duplication in vertebrate evolution // *The biological basis of medicine* / Ed. by E. Bittar. Acad. Press, 1969. 4. 109–132.
6. Orgel L.E., Crick F.H.C., Sapienza C. Selfish DNA // *Nature*. 1980. 288. 645–646.
7. Davidson E.H., Britten R.J. Regulation of gene expression: possible role of repetitive sequences // *Science*. 1979. 202. 1257–1262.

8. *Waddington C.H.* The strategy of the genes: a discussion of some aspects of theoretical biology. L., 1957. P. 188.
9. *Шмальгаузен И.И.* Пути и закономерности эволюционного процесса. М.—Л., 1940. С. 57.
10. *Рапопорт ИЛ.* Феногенетический анализ независимой и зависимой дифференцировки // Тр. Ин-та ци-

- тол., гастол. и эмбриол. М.—Л., 1948. Т. 11. Вып. 1. 135 с.
11. Он же. Микрогенетика. М., 1965. 392 с.
12. Он же. Наследственные изменения под влиянием ферментов // Вестник АМН СССР. 1965. №3. С. 68—73.

24 апреля 1996 г.
