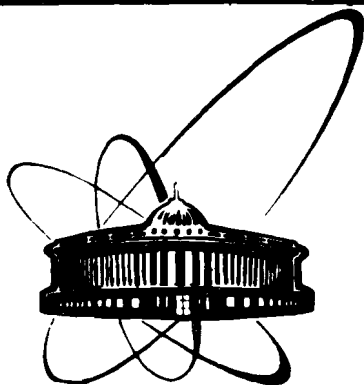


89-328



ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

К 681

P19-89-328

В.И.Корогодин, В.Л.Корогодина, Ч.Файси

СЕМЬ КОНЦЕПЦИЙ МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА
(К истории изучения мутагенеза)

Направлено в журнал "Природа" и в сборник
"III чтения памяти Н.В.Тимофеева-Ресовского"

1989

Введение

Термин "мутация" ввел в учение о наследственности в конце прошлого века голландский ботаник Г. де Фриз¹. Он заимствовал этот термин у палеонтологов, называвших "мутациями" (от латинского *mutatio* - изменение) резкие смены представителей ископаемой флоры и фауны в последовательных слоях геологических отложений. К этому же феномену восходит его концепция "мутационных периодов", призванная объяснить некоторые закономерности эволюции. Сейчас эта концепция практически забыта. Де Фриз известен лишь как один из исследователей, вторично открывших на заре нашего века (наряду с К. Корренсом и Э. Чермаком) законы Менделя.

Последовавшее затем бурное развитие экспериментальной генетики оттеснило натурфилософские построения Г. де Фриза. В десятых годах Т. Морганом и его школой² была разработана хромосомная теория наследственности, а термин "мутация" получил новое содержание.

По де Фризу "мутации" - это внезапно появляющиеся живые организмы с измененными признаками и свойствами, которых Ч. Дарвин называл "сальтантами", а со времен Моргана называют "мутантами". Моргану же принадлежит использование термина "мутация" для обозначения изменений структурных единиц наследственности - генов (термин, предложенный В. Иогансенном). Впрочем, вскоре мутациями стали называть изменения не только самих генов, но также структурные изменения хромосом и изменения числа хромосом в геноме. Сегодня говорят о генных мутациях, хромосомных и геномных, а также о мутациях внеядерных генетических структур - пластид, митохондрий и др.

В этой работе мы рассмотрим преимущественно лишь вопросы, относящиеся к закономерностям мутирования ядерных генов, локализованных в хромосомах, что по традиции считается основой мутационного процесса, или мутагенеза. Тот факт, что гены подвержены изменениям, был ясен еще первым генетикам: иначе невозможно объяснить существование аллелей (различающихся между собой генов, контролирующих одни и те же признаки и занимающих идентичное положение в хромосомах), на чем основан главный метод классической генетики - гибридологический анализ. Однако вопросы о том, что собой представляют мутации генов, как они возникают и каковы их закономерности и мутационного процесса, далеко еще не ясны. Ниже мы постараемся рассмотреть развитие представлений о закономерностях спонтанного мутирования генов, привлекая другие, относящиеся к проблеме мутагенеза, данные лишь как вспомогательный материал.

1. Концепция мутационных периодов

Прежде всего вспомним концепцию мутационных периодов Г. де Фриза.

Как мы уже упоминали, эта концепция была навеяна изучением изменчивости ископаемых представителей разных таксонов в последовательных слоях геологических отложений. Дело выглядело так, как будто бы то один, то другой вид вступает время от времени в период бурного формирования, порождая множество новых вариантов. Такие "мутационные периоды" сменяются периодами длительной стабильности, вновь затем прерываемые периодами высокой изменчивости, и т.д. Продолжительные и упорные поиски объектов, находящихся в данное время в мутационном периоде, привели де Фриза к обнаружению аномально высокой наследственной изменчивости у энотеры (ослиника), что, как будто, доказывало правильность его представлений.

"Мутационные периоды" де Фриз связывал с периодами повышенной изменчивости "наследственных зачатков", ответственных, как он полагал, за все признаки и свойства живых организмов, в том числе за форму, размеры и число хромосом. "Зачатки" эти он, однако, не отождествлял ни с хромосомами, как А. Вейсман, ни с генами, в хромосомах расположенными, как Т. Морган и его последователи. Изменения самих хромосом де Фриз считал не первичным, а вторичным последствием изменений "наследственных зачатков". Но уже в ближайшие годы после опубликования его "Мутационной теории" цитогенетики показали, что повышенная наследственная изменчивость энотеры - результат не таинственного "мутационного периода", а следствие специфической организации ее хромосомного аппарата, предопределяющей резко повышенную частоту рекомбинация, а также хромосомных и геномных мутаций. В пылу полемики критики взглядов де Фриза прошли мимо того факта, что де Фриз, по существу, первым описал феномен хромосомной нестабильности и целый ряд хромосомных и геномных мутаций, сопровождающихся резко выраженными изменениями фенотипа растений. Концепция мутационных периодов и научные заслуги ее автора были незаслуженно забыты - недавний "властитель дум" в области эволюционной биологии сошел с научной сцены задолго до конца своей долгой и богатой событиями жизни. Отзвуки его "мутационной теории" еще несколько раз прозвучали в представлениях о макромутациях и, казалось, окончательно заглохли.

И, однако, имя де Фриза в последние годы все чаще упоминается то в одной, то в другой работе. Явление массовой индуцированной изменчивости, или "каскадный мутагенез", описанное впервые Г. А. Надсоном и Г. С. Филипповым³ и тщательно изученное лишь много лет спустя⁴, близко напоминает повышенную генетическую изменчивость энотеры и обуславливается, скорее всего, таким же механизмом - продолжающейся многими клеточными поколениями хромосомной нестабильностью, изредка воз-

никающей спонтанно и легко индуцируемой разными мутагенами. Забвению де Фриза весьма способствовало и то обстоятельство, что последователи Моргана основную роль в эволюции приписывали мутациям генов, а не хромосом, и лишь в последние десятилетия начало все более вырисовываться значение для эволюции, особенно многоклеточных, мутационной и рекомбинационной изменчивости хромосомного аппарата.

Г. де Фриз, по своему психологическому статусу, был первооткрывателем, а не разработчиком. Но он стоял лишь в начале пути, когда фактов, относящихся к генетической изменчивости, было еще мало, а его бурный темперамент и стремление к глобальным обобщениям приводили к тому, что такие обобщения строились на шатких основаниях. В этом и величие, и трагедия этого замечательного естествоиспытателя, одного из основоположников современной генетики и эволюционного учения.

2. Концепция "присутствия-отсутствия"

Развивая свою концепцию "мутационных периодов", Г. де Фриз не высказывал никаких соображений относительно природы тех изменений, которые претерпевают "наследственные зачатки". Первые представления на этот счет принадлежали современнику де Фриза, основоположнику генетики животных, английскому ученому У. Бэтсону⁵. Бэтсон признавал реальность "наследственных факторов" (генов), отрицая их локализацию в хромосомах, а движущую силу эволюции связывал с генными мутациями. В 1905 г. Бэтсон выступил с концепцией, согласно которой мутации генов - это их деградация, разрушение ("теория присутствия - отсутствия"). Бэтсон считал, что если какой-либо признак контролируется данным геном, то искажение или исчезновение этого признака обуславливается деградацией этого гена. Это, как будто-бы, согласовывалось с тем фактом, что большинство хорошо различимых признаков связано с доминантными аллелями генов, а их изменения - с рецессивными аллелями, не проявляющимися в гетерозиготном состоянии. Представление это, как отмечал А. С. Серебровский⁶, не противоречило и факту существования множественных аллелей - деградация гена может осуществляться не одновременно, а постепенно.

Концепция Бэтсона, однако, была не состоятельна логически и не выдержала экспериментальной проверки. Из этой концепции следовало, что наиболее примитивные, эволюционно древние, организмы должны обладать самым полным набором генов, а их развитие, в частности возникновение все более высоко организованных таксонов, должно быть обусловлено все большим "освобождением" от генного "балласта", т.е. сопровождаться утратой генетического материала, что плохо согласовывалось со здравым смыслом. Из этой же концепции следовала н е в о з м о ж н о с т ь так называемых "обратных" мутаций, т.е. таких изме-

нений мутантного гена, которые восстанавливают его функцию. Однако уже к тридцатым годам стало ясно, что обратные мутации - не такое уж редкое явление, причем с помощью ионизирующих излучений удается получать серии переходов от прямых мутаций к обратным.

Но вот что интересно. Отвергнутая как е д и н с т в е н н ы й механизм мутирования генов, концепция "присутствия - отсутствия" в неявном виде возродилась вновь в качестве о д н о г о из механизмов мутационного процесса: как известно, микроделеции, выпадение одного или нескольких оснований, являются столь же распространенной формой мутирования генов, как и делеции более протяженные, затрагивающие один или несколько генов, большие участки хромосом и даже целые хромосомы. Более того, сейчас точно установлено, что для ряда таксонов их эволюция сопровождается не только накоплением, но и сбросом генетического материала, т.е. утратой значительного числа генов. Думаем, Бэтсон испытал бы глубокое удовлетворение, если бы дожил до нашего времени и познакомился с соответствующими работами.

Но факт остается фактом: ни теория мутационных периодов, ни концепция "присутствия - отсутствия" не стали "точками роста" учения о мутагенезе. Авторы этих концепций никак нельзя считать основоположниками учения о мутагенезе. В период создания этих концепций фактический материал был слишком мал, и концепции эти не столько опирались на "эмпирические обобщения", сколько представляли собой лишь проигрывание некоторых логических возможностей.

3. Концепция постоянства мутационных спектров

К двадцатым годам стало ясно, что серьезное изучение мутационного процесса требует, прежде всего, умения "улавливать" вновь образующиеся мутации и определять частоту их возникновения, для чего необходим хорошо изученный в генетическом отношении объект. Решить эти задачи удалось школе Т. Моргана с использованием мушки дрозофилы.

К этому времени уже были идентифицированы десятки генов дрозофилы, созданы первые хромосомные карты, получено множество чистых линий. Г. Меллер создал методики "с1в" и "Меллер-5", позволяющие количественно учитывать появление рецессивных летальных мутаций, а Л. Морган - методику "удвоенных X-хромосом", предназначенную для количественного учета "видимых" мутаций, возникающих в X-хромосомах самцов. Первые же попытки определения частоты возникновения с п о н т а н н ы х мутаций показали их очень малые величины - такие мутации появлялись в культурах дрозофилы с частотами 10^{-5} - 10^{-6} , т.е. одна мутация на 10^5 - 10^6 мух на генерацию. Частоты эти были разными для разных генов, но для каждого гена отличались большим постоянством.

К этим первым наблюдениям генетиков-дрозофилистов и восходит

концепция постоянства мутационных спектров, согласно которой каждый ген мутирует с постоянной для него частотой, независимо от условий среды. Хотя концепция эта, насколько нам известно, никем не была сформулирована в явном виде, она оказалась весьма живучей: даже в наше время мутабельность какого-либо организма обычно выражают единственной величиной - частотой мутирования какого-либо одного гена, удобного для идентификации. Столь длительное существование этого предрассудка тем более удивительно, что уже к двадцатым годам, в этой же лаборатории Моргана, была обнаружена зависимость частоты мутирования генов от такого фактора внешней среды, как температура.

Опыты по влиянию повышенной температуры на частоты возникновения мутаций были впервые проведены Г. Меллером и Е. Альтенбургом и опубликованы в 1919 г.⁷ Опыты эти послужили началом большой программы исследований, нацеленной на выяснение природы мутаций и природы генов. Интересно, однако, что сам Меллер не придавал большого значения обнаружению "температурного мутагенеза" - по той причине, что, во-первых, очень трудно "дозировать" воздействие температуры на гены, а, во-вторых, невозможно установить, связано ли увеличение частоты мутирования при повышенной температуре с ее влиянием на сам ген, или же на различные физиологические процессы в организме дрозофилы, что лишь опосредованно приводит к увеличению мутабельности. Поэтому для основных своих исследований Меллер избрал ионизирующие излучения, природа взаимодействия которых с веществом была уже хорошо известна, которые можно было точно дозировать, и, работая с которыми, можно было легко избежать артефактов, связанных с использованием повышенных температур.

Основные итоги опытов по радиационному мутагенезу Меллер доложил на V. Генетическом конгрессе в Берлине, в 1927 г.⁸ Главные выводы сводились к следующему. Ионизирующие излучения во много раз повышают частоту мутирования генов. Облучение вызывает фенотипически такие же мутации, которые возникают и спонтанно, без дополнительных воздействий. Отсюда как будто следовало, что облучение лишь у с к о р я е т природный мутационный процесс, и поэтому изучение радиационного мутагенеза может служить методом изучения спонтанной изменчивости генов. С этой поры излучения прочно входят в арсенал методов, применяемых в исследованиях по мутагенезу.

Следует заметить, что идея о влиянии внешних факторов на наследственную изменчивость не была в те годы столь уж необычной. Скорее, это казалось само собой разумеющимся. Еще Ч. Дарвин упоминает о представлениях, согласно которым наследуемая изменчивость может вызываться химическими соединениями, содержащимися в воде и почве. В конце прошлого века Н. Ф. Гамалея⁹ описал свои наблюдения за влиянием химических веществ, взаимодействующих с "живым нуклеином", на нас-

ледственную изменчивость бактерий. В 1925 г. Г. А. Надсон и Г. С. Филиппов обнаружили мутагенное действие ионизирующих излучений на клетки низших грибов¹⁰. Были, по-видимому, и другие наблюдения, рассеянные в литературе. Но все это были лишь общие соображения или фрагментарные сведения, да к тому же на объектах, не допускавших (в то время) строгого генетического анализа. Систематическое изучение мутагенеза было заложено работами Г. Меллера, за что он и был удостоен в 1946 г. Нобелевской премии.

Итоги первых десяти лет исследований по радиационному мутагенезу подвели Н. В. Тимофеев-Ресовский, К. Г. Циммер и М. Дельбрук¹¹. В их работе были развиты представления, которые можно назвать "термодинамической концепцией мутационного процесса". Анализ полученных в разных лабораториях данных по зависимости частоты мутирования генов от дозы облучения, от длины волны излучения, от фракционирования и протрагирования облучения, а также от ряда сопутствующих факторов, в том числе и температуры, привел авторов к выводу, что мутирование генов при облучении происходит как одноэтапное событие, вызываемое поглощением энергии одной или нескольких ионизаций.

Сопоставление частот мутирования при облучении с частотами спонтанного мутирования этих же генов, а также с влиянием на мутагенез повышенных температур, позволило авторам сделать вывод, что ген - "это блок атомов, в пределах которого может произойти мутация - перестановка атомов или диссоциация связей"¹¹, т. е. мутации генов подобны конформационным изменениям отдельных молекул. Сам ген - нечто вроде гигантской макромолекулы белковой природы, способной принимать различные конформации (отсюда - возможность возникновения как множественных аллелей, так и обратных мутаций), что, однако, требует высокой энергии активации. В опытах с облучением эта энергия поставляется ионизацией (и, возможно, возбуждением), а в обычных условиях получается за счет теплового движения окружающих ген молекул. Тем самым, как будто, решались вопросы и о природе радиационного мутагенеза, и о природе спонтанных мутаций, возникающих с очень низкими частотами, т. е. как очень редкие события. Концепция постоянства мутационного спектра при обычных условиях обитания организмов получила, как будто, правдоподобное обоснование.

Эта работа произвела в свое время большое впечатление в научных кругах, индуцировав, как известно, написание Э. Шредингером книги "Что такое жизнь с точки зрения физики"¹². Однако научное значение ее свелось, в основном, лишь к строгому определению количественных закономерностей радиационного мутагенеза, послуживших впоследствии основой принципа попадания и мишени¹³. Последующее развитие генетики и выяснение молекулярного строения генов показало, что ни сам ген, ни механизмы его изменчивости не имеют ничего общего с конформационными

изменениями белковых макромолекул. Что же касается спонтанного мутагенеза, то эта работа позволила установить только одну его особенность: то, что частота спонтанного мутирования намного выше, чем следовало бы ожидать, если бы оно было обязано природному радиационному фону.

Вообще интересно отметить, что изучение радиационного мутагенеза (как в последующем и химического), выяснение ряда относящихся сюда важных закономерностей и механизмов, очень мало дало для познания природного мутационного процесса. Основной вклад исследований по индуцированному мутагенезу в генетику оказался иной - это получение у многих организмов огромного числа мутантов, с успехом использованных как в гибридологическом анализе, для картирования хромосом, так и для расшифровки природы генетического кода. Что же касается не только механизмов, но и закономерностей спонтанного мутагенеза, то они продолжали оставаться неизвестными. Отразилось это и в том несколько парадоксальном обстоятельстве, что изучение индуцированного (радиационного, а позже и химического) мутагенеза несколько не поколебало стихийно сложившейся концепции постоянства мутационных спектров.

4. Концепция адаптивного мутагенеза

В сороковые годы, как известно, в генетику была введена новая группа объектов - микроорганизмы, т. е. бактерии и грибы. Напомним, что до той поры микроорганизмы считались совершенно непригодными для генетических исследований; шли даже дискуссии о том, имеются ли у микроорганизмов хромосомы и гены, приложимы ли к ним законы Менделя и представления о мутационной изменчивости. Это, кстати, было одной из причин, почему радиационный мутагенез, описанный Надсоном и Филипповым за два года до Меллера, не привлек к себе почти никакого внимания.

Однако в сороковые годы произошло несколько событий, круто изменивших отношение генетиков к микроорганизмам. У дрожжей и нейроспоры был изучен половой процесс и разработаны методы их гибридологического анализа. Был обнаружен половой процесс у бактерий и развиты методы картирования их хромосом. Были разработаны методы определения частот мутирования у этих организмов, а также методы селективных сред, позволяющие выявлять и анализировать б и о х и м и ч е с к и е мутанты, т. е. мутанты с измененными особенностями обмена веществ.

Вслед за этим среди генетиков микроорганизмов развернулась дискуссия о том, возникают ли у этих объектов мутации спонтанно, сами по себе и независимо от окружающих условий, или же мутирование их генов определяется условиями культивирования и имеет адаптивное зна-

чение. Напомним, что представления об адаптивности наследственной изменчивости у микроорганизмов, отличающей их в этом отношении от высших растений и животных, были в то время довольно распространены.

Проследим за основными событиями этого периода развития учения о мутагенезе.

В середине сороковых годов С. Лурна и М. Дельбрук¹⁴ с помощью флуктуационного теста, а позже - супруги Ледерберг¹⁵ с помощью метода отпечатков, показали, что у бактерий спонтанно возникает множество неадаптивных мутаций, причем частота их возникновения сопоставима с таковой у высших организмов, в том числе и у дрозофилы, т.е. имеет величину порядка 10^{-6} и менее. На это можно было резонно возразить, что столь низкая частота неадаптивных мутаций ничего не говорит ни за, ни против того, что такие же мутации со значительно большей частотой могут образовываться в тех условиях, где они имеют ярко выраженную адаптивную ценность. Убеденным сторонником последнего утверждения был английский ученый А. Хиншельвуд, нобелевский лауреат по химии, который и предпринял серию тщательно спланированных опытов, призванных рассеять эти сомнения. История эта достаточно поучительна в методологическом отношении, и на ней стоит остановиться подробнее.

Опыты Хиншельвуда¹⁶, на первый взгляд, были спланированы безупречно. К этому времени генетиками у бактерий "кишечная палочка" (*Escherichia coli*) был хорошо изучен лактозный оперон - система генов, контролирующая утилизацию молочного сахара лактозы. Были получены Lac^{-} -мутанты, не способные усваивать лактозу, но хорошо размножающиеся в питательной среде с сахарозой. Было также известно, что при размножении в среде с сахарозой у Lac^{-} -мутантов с обычной, низкой частотой возникают обратные мутации, и в культурах всегда присутствует небольшая доля клеток, восстановивших способность усваивать лактозу. С такими культурами бактерий Хиншельвуд и его сотрудники и проводили свои эксперименты.

Примерно по 10^4 клеток таких культур Хиншельвуд помещал в ряд пробирок, содержащих неорганические соли и лактозу. Простой расчет показывает, что лишь в одну из сотни таких пробирок могли попасть единичные Lac^{+} -обратные мутанты, и, размножившись, обеспечить рост культуры; в подавляющем большинстве пробирок, где находились лишь Lac^{-} -клетки, роста не должно было быть. Однако через сутки инкубации, массовый рост был обнаружен во в с е х пробирках, причем в с е, рассеявшиеся на твердую среду, клетки оказывались обратными мутантами и могли усваивать лактозу. Эти результаты воспроизводились от опыта к опыту, и не только у Хиншельвуда, но и в других лабораториях. Казалось бы, факт массового адаптивного мутагенеза был строго доказан.

Но в основе этих результатов лежала одна простая методическая погрешность. Установили это следующим образом.

Молодой в то время американский генетик Ф. Райан¹⁷ повторил опыты Хиншельвуда в несколько измененном виде. Столь же малые порции Lac^{-} -клеток он разместил в пробирки с раствором минеральных солей, не содержащем никаких сахаров, в том числе и лактозы. Спустя сутки в каждой пробирке находилось не по 10^4 клеток, как следовало бы ожидать, если бы они не способны были размножаться, а примерно по 10^7 , и среди них - сотни Lac^{+} -мутантов, возникавших с обычной низкой частотой в процессе роста культуры. Именно эти-то мутанты и обеспечивали бурный рост культур в пробирках с лактозой в опытах Хиншельвуда.

Оставалось установить, как могли размножаться бактерии в растворе неорганических солей, без необходимого для их жизнедеятельности сахара? Райан показал, что происходит это за счет ничтожных примесей органики, присутствующих в любых, даже "химически чистых", реактивах неорганических солей, в том числе и $NaCl$. Если бы Хиншельвуд учел это явление, то никакого "адаптивного мутагенеза" он бы не обнаружил. Такой "остаточный рост" микроорганизмов на средах без утилизируемых метаболитов необходимо учитывать в любых генетических исследованиях с этими объектами, особенно при изучении мутагенеза. Как показал тот же Райан¹⁸, существенные погрешности остаточный рост может вносить даже в эксперименты с использованием флуктуационного теста.

Таким образом, адаптивная концепция мутагенеза не отрицала, что в культурах микроорганизмов с низкими частотами могут возникать преадаптивные мутации, - она лишь утверждала, что в условиях, где такие мутации имеют адаптивную ценность, частота их резко возрастает, и они приобретают массовый характер. Работы Хиншельвуда и Райана, как мы видели, привели к отклонению этой концепции, как не согласующейся с фактами.

Совсем недавно, однако, эта концепция начала возрождаться в связи с опытами, посвященными изучению возникновения мутаций у бактерий в условиях, где мутации имеют селективные преимущества. Ниже мы к этому еще вернемся.

5. Физиологическая концепция мутационного процесса

Как мы помним, изучение радиационного и температурного мутагенеза привело в свое время к термодинамической концепции, обратной стороной которой было утверждение представлений о постоянстве мутационных спектров в обычных условиях, т.е. при нормальных (для данного объекта) температурах и в отсутствие облучения. Но вскоре в литературе стали появляться данные, не согласующиеся с этими представ-

лениями. Так, уже в конце тридцатых годов было опубликовано несколько работ, показавших, что у дрозофилы частота мутирования генов может увеличиваться не только при повышении, но и при понижении окружающей температуры, что прямо противоречило термодинамической концепции. Такого рода факты послужили основанием Ю. Я. Керкису для формулирования физиологической концепции мутационного процесса, опубликованной им в развернутом виде в 1940 г.¹⁹ и семь лет спустя дополнено развитой М. Е. Лобашевым²⁰.

Физиологическая концепция мутагенеза основывалась на допущении, что спонтанные мутации возникают в результате разного рода физиологических и биохимических процессов, протекающих в клетках, и отражают степень неупорядоченности этих процессов. Можно было поэтому ожидать, что возрастание такой неупорядоченности, сопровождающее отклонение условий обитания организмов от оптимальных, должно приводить к увеличению спонтанной мутабельности.

Несколько натуралистический характер этой концепции компенсировался ее эвристичностью. Действительно, из нее следовало, что наиболее высокая мутабельность должна приходиться на границы ареалов обитания разных видов, что может иметь существенное эволюционное значение. Разного рода внешние воздействия, такие, например, как отклонение температуры от оптимальной, будут приводить к повышению мутабельности не в результате непосредственного повреждения генов, как в случае ионизирующих излучений, а через нарушения физиологического гомеостаза клеток. Правда, большие затруднения для экспериментальной разработки этой концепции связаны с определением степени оптимальности для данного организма тех или иных условий обитания. Как измерять эту "степень оптимальности"?... В каких единицах ее выражать?... В скорости размножения клеток? В их жизнеспособности?... Эти вопросы до сих пор не имеют ясных ответов. В идеальном варианте степень оптимальности (показатель физиологического комфорта клеток или организмов) следовало бы выражать в виде распределения на пространстве режимов, что позволило бы ожидаемую мутабельность представить как распределение на этом же пространстве величины, обратной степени оптимальности (с некоторым коэффициентом пропорциональности). Но размерность пространства режимов может быть столь большой, что задача экспериментальной оценки такого распределения становится практически невыполнимой.

И, тем не менее, идеи, заложенные в физиологической концепции мутагенеза, получили в последующем экспериментальную разработку. К настоящему времени здесь выявилось два направления. Во-первых, это - изучение мутационных эффектов стресса, - состояния организмов и клеток, очевидно связанного с физиологическим дискомфортом. В нашей стране это направление работ развивается в Институте цитологии и ге-

нетики СО АН СССР в Новосибирске и непосредственно связано с именем Ю. Я. Керкиса, работавшего там в последние годы жизни. Во-вторых, это - изучение генетических последствий дисбаланса пулов нуклеотидов и дисбаланса скоростей синтеза ДНК и белка, разрабатываемое сейчас во многих лабораториях, но связанное с физиологической концепцией лишь логически.

6. Концепция дисбаланса

В период, разделяющий формулирование физиологической концепции мутагенеза и начало экспериментальной разработки концепции дисбаланса, в генетике произошел ряд событий, равных по значению только открытию генов и созданию хромосомной теории наследственности. Мы имеем в виду установление генетической роли ДНК; выяснение ее структуры; расшифровку кода генетической информации; конкретизацию на молекулярном уровне понятия гена; выяснение механизмов синтеза белка и репликации ДНК; открытие явления репарации ДНК от повреждений и взаимосвязи трех основных генетических процессов - репарации, репликации и рекомбинации. Короче говоря, за этот период родилась и созрела новая научная дисциплина - молекулярная генетика. Весь облик генетики коренным образом изменился. От поиска закономерностей генетических явлений перешли к выяснению их молекулярных механизмов. Все представления, связывавшие строение и функции генов с образом гигантских белковых молекул, сохранили за собой лишь историческое значение.

Выяснение строения генов и расшифровка их функций в жизни клетки вскоре привели к конкретизации молекулярных событий, представляющих собой генные мутации. Это - события трех родов: замена, вставка или выпадение одного или группы нуклеотидов. Каждый ген может, благодаря мутированию, порождать множество аллелей, различающихся числом и последовательностью нуклеотидов, лишь небольшое число которых (аллелей) имеет фенотипическое проявление. Обратные мутации - такие изменения мутировавшего гена, которые приводят к частичному или полному восстановлению его исходной функции.

Выяснено также, каковы молекулярные механизмы основных генетических процессов - репарации, репликации и рекомбинации молекул ДНК. Установлены гены, кодирующие синтез ферментов, участвующих в осуществлении и координации этих процессов. Показано, что нарушения этих процессов приводят к различного рода мутациям, в том числе и мутациям генов. Соответствующие сведения давно уже вошли в учебники²¹, и мы не будем на них останавливаться. Отметим лишь, что классическое утверждение, согласно которому мутации есть результат конвариантной редупликации генетических структур, или, как иногда говорят, "ошибок репликации", конкретизировано вплоть до молекулярного уровня, во

всяком случае в основных чертах. Большая заслуга здесь принадлежит, в частности, использованию искусственных мутагенов - ионизирующих излучений, УФ-лучей, ДНК-тропных химических соединений. Подтвердилась и исходная посылка Г.Меллера, согласно которой искусственные мутагены вызывают только такие мутации, какие, со значительно меньшими частотами, возникают и сами по себе, спонтанно. Однако вторая посылка Г.Меллера, согласно которой искусственные мутагены и, прежде всего, ионизирующие излучения, лишь у с к о р я ю т природный мутационный процесс, оказалась неверной. Изучение закономерностей индуцированного мутагенеза не привело к выяснению закономерностей и механизмов спонтанного мутационного процесса.

Прорыв в эту, последнюю, область начал намечаться лишь в пятидесятых годах, после обнаружения феномена "бестиминовой гибели"²². Клетки, не способные самостоятельно синтезировать тимин в результате мутирования одного из генов, контролирующих этот процесс, могут развиваться лишь в среде, содержащей молекулы этого нуклеотида. Если в среде нет тимина, бактерии *thy⁻* не размножаются и постепенно погибают. Если же в среде есть тимин, но в очень малом количестве, то клетки делятся всего несколько раз, и при этом в культуре возникает очень много мутантов, с частотой, в тысячи раз превышающей их появление в популяциях таких же бактерий, растущих в сбалансированной питательной среде. Такой валовый мутагенез, изученный С.Е.Бреслером с сотрудниками²³, логично было объяснить дисбалансом пулов нуклеотидов: если в клетке нарушено то соотношение концентраций нуклеотидов (аденин : гуанин : тимин : цитозин), которое требуется для нормальной репликации ДНК, возрастает вероятность ошибок репликации, на место недостающего нуклеотида подставляется один из имеющихся в избытке или образуется пробел, и частота мутирования генов в ходе синтеза ДНК резко возрастает.

Обстоятельные исследования, выполненные в последние два десятилетия по дисбалансу пулов нуклеотидов, проводившиеся как на модельных системах (репликация ДНК *фагов in vitro*), так и на клетках бактерий, грибов, высших растений и животных, показали, что мутагенным эффектом обладает не только недостаток, но и избыток отдельных нуклеотидов и что генетические последствия дисбаланса весьма различны: дисбаланс пулов нуклеотидов сопровождается повышением частот не только генных, но и хромосомных мутаций, а также рекомбинаций²⁴.

Другой пример дисбаланса - нарушение оптимального соотношения скоростей синтеза ДНК и белка. Если у бактерий избирательно притормозить скорость синтеза ДНК, например налидиксовой кислотой, то частоты мутирования генов существенно возрастают, тем более, чем сильнее выражена степень дисбаланса. По мнению Г.Е.Фрадкина²⁵, обнаружившего и подробно изучавшего этот феномен, в основе его лежит нарушение

процессов репарации ДНК: нормально возникающие в ходе репликации ДНК разрывы ее нитей не успевают ликвидироваться репарационными ферментами и во время последующей репликации приводят к разного рода мутациям.

Возможно, к этой же категории явлений относится и мутагенез, вызываемый в клетках разными стрессовыми ситуациями. Известно, что стресс на клеточном уровне приводит к нарушениям самых разных физиологических и биохимических процессов, в том числе и синтеза ДНК. Р.И.Салганик²⁶, изучающий вместе с группой сотрудников "стрессовый мутагенез" в ИЦГ СО АН СССР, обсуждает ряд молекулярных механизмов, способных приводить к рекомбинациям ДНК и мутациям генов. Суть этих механизмов, в конечном счете, сводится к различного рода проявлениям дискоординации нормально протекающих в клетках генетических процессов.

Логически стройная и весьма правдоподобная с точки зрения молекулярных механизмов дисбалансная концепция мутационного процесса имеет один пробел: с ее позиций крайне трудно объяснить тот факт, что увеличение частоты мутирования в условиях дисбаланса по-разному выражено для разных генов одной и той же клеточной популяции. Механизмы редупликации разных генов абсолютно идентичны. Сходно у разных генов и соотношение четырех нуклеотидов. Казалось бы, дисбаланс пулов нуклеотидов должен в равной мере повышать мутабельность всех генов, - но этого не наблюдается ни у бактерий, ни у дрожжей.

Известно, что дисбаланс пулов нуклеотидов отнюдь не ограничивается влиянием на ход репликации - он сказывается на множестве клеточных процессов, в том числе и на регуляции активности разных генов. Вряд ли можно сомневаться, что дисбаланс пулов нуклеотидов, как и дисбаланс скоростей синтеза ДНК и белка, повышают ошибки репликации ДНК. Но только ли этот механизм обуславливает весь регистрируемый в экспериментах "дисбалансный мутагенез"? Посмотрим, что можно сказать по этому поводу.

7. Функциональная концепция мутационного процесса

Примерно четверть века назад в литературе начали появляться сообщения, посвященные влиянию на генетические процессы функционального состояния генов.

Напомним, что гены всех без исключения организмов могут находиться в трех функциональных состояниях: в состоянии р е п р е с с и и , когда обе нити ДНК гена образуют двойную спираль, как бы защищенную от внешних воздействий, особенно у эукариот, молекулами специальных белков; в состоянии д е р е п р е с с и и , когда белковая "защита" с гена снята, нити ДНК раскручены и на одной из них идет синтез и-РНК; и в состоянии р е п л и к а ц и и , когда на обоих раскручивающихся нитях ДНК идет синтез ДНК-копий.

Еще в шестидесятые годы было обнаружено²⁷, что если синхронизированную культуру бактерий кратковременно облучать в разные сроки УФ-лучами, то по мере продвижения клеток по циклу репликации ДНК мутационный спектр их изменяется - чаще мутируют то одни, то другие гены. Специальные опыты показали, что повышенная мутабельность, по мере продвижения клеток по циклу, как бы скользит по молекуле ДНК, совпадая с точкой репликации: ген, находящийся в состоянии репликации, мутирует при действии УФ-лучей чаще, чем гены, еще не вступившие или уже прошедшие репликацию. Явление это, указывающее на связь мутабельности гена с его функциональным состоянием, было использовано для картирования хромосом бактерий, но дальнейшему изучению не подвергалось.

В тот же период на клетках дрожжей²⁸ было обнаружено, что гены, находящиеся в дерепрессированном состоянии, значительно чаще вступают в рекомбинацию, чем репрессированные, "молчащие", гены.

Вскоре в опытах на бактериях было найдено, что дерепрессированные гены в несколько раз чаще мутируют при действии УФ-света²⁹ и химических мутагенов³⁰ и что процессы фотореактивации после УФ-облучения идут значительно эффективнее на дерепрессированных генах, чем на репрессированных³¹.

Наконец, уже в восьмидесятых годах было установлено, что процессы темновой репарации повреждений ДНК у клеток млекопитающих также значительно эффективнее осуществляются на "работающем" гене, чем на гене, находящемся в состоянии репрессии³².

Заинтересовавшись этими фактами, мы провели серию экспериментов, чтобы выяснить, как влияет функциональное состояние гена на его мутабельность в условиях дисбаланса пулов нуклеотидов.

Мы использовали в наших опытах клетки дрожжей-сахаромицетов - низших эукариот, у которых генетический аппарат организован примерно так же, как у высших растений и животных. Для создания дисбаланса пулов нуклеотидов мы взяли Ade^- -дрожжи, мутанты с дефектами генов, контролирующих синтез аденина, и, следовательно, не способные обеспечивать себя этим нуклеотидом. Такие клетки хорошо размножаются в среде, содержащей аденин, и быстро прекращают делиться на среде без аденина. Разработав специальную технику эксперимента, мы определяли частоту возникновения реверсов у клеток одной и той же культуры дрожжей в двух крайних ситуациях - в условиях сбалансированного пула нуклеотидов и в условиях сильного дисбаланса по аденину.

Отметим, что реверсы, у которых восстанавливается способность самостоятельно синтезировать аденин, могут возникать за счет мутаций двух типов: за счет "обратных" мутаций первоначально нарушенного ADE -гена (локусные мутации) и за счет "прямых" мутаций в генах-супрессорах (супрессорные мутации). Регуляция активности этих генов,

т.е. их перехода в репрессированное или дерепрессированное состояние, обеспечивается разными механизмами. Так, при наличии в среде аденина, гены, контролирующие его синтез, находятся в состоянии репрессии, и только исчерпание аденина вызывает активацию, дерепрессию, этих генов. Гены-супрессоры, обычно контролирующие синтез РНК, вероятнее всего находятся в дерепрессированном состоянии все время, независимо от того, имеется в среде аденин или нет. Переноса клетки из среды, содержащей аденин, в среду без аденина и определяя в обоих случаях частоты возникновения локусных и супрессорных мутаций, мы получили возможность выяснить, как влияет дисбаланс пулов нуклеотидов на частоту мутирования генов, находящихся в разном функциональном состоянии.

Результаты оказались весьма интересными. В среде без аденина (Ade^- -клетки здесь могли несколько раз поделиться за счет "остаточного роста"), где оба гена находились в состоянии дерепрессии, частота их мутирования была примерно одинаковой - на уровне 10^{-8} на клетку на деление. Однако в среде, содержащей аденин, где гены-супрессоры продолжают "работать", а гены, контролирующие синтез аденина, "выключаются", переходят в состояние репрессии, частота мутирования аденинового гена уменьшалась почти в сто раз, до 10^{-10} , а частота мутирования генов-супрессоров уменьшалась всего в несколько раз. Такие опыты мы многократно повторяли на нескольких штаммах дрожжей и неуклонно получали один и тот же результат: переход к состоянию дисбаланса по аденину резко повышал частоту мутирования генов, контролирующих его синтез (от 15 до 150 раз для разных штаммов), и лишь незначительно (в 2-4 раза) - генов-супрессоров. Если при наличии аденина гены, контролирующие его синтез, мутируют в десятки и сотни раз реже, чем гены-супрессоры, то в отсутствие аденина частоты мутирования обеих групп генов примерно сравниваются.

Было очевидно, что такую "генную специфичность" дисбалансного мутагенеза одним только дисбалансом пулов нуклеотидов объяснить невозможно. И первой нашей попыткой было объяснить эти результаты тем, что гены, находящиеся в репрессированном состоянии, намного устойчивее к мутагенному эффекту дисбаланса, чем гены, находящиеся в состоянии дерепрессии³³.

Однако какова здесь роль функционального состояния генов и какова - эффекта дисбаланса пулов нуклеотидов?

Чтобы ответить на этот вопрос, наши коллеги А.И.Чепурной и Н.Михова-Ценова³⁴ провели аналогичные эксперименты, используя штамм дрожжей, способный самостоятельно синтезировать все нуклеотиды, но содержащий мутации, блокирующие синтез двух аминокислот - лейцина и лизина. Гены, контролирующие синтез лейцина, начинают активно "работать" лишь при исчерпании в среде этой аминокислоты, что, однако,

никак не сказывается на функциональном состоянии генов, контролирующих синтез лизина. Выраживая такие клетки в среде, содержащей достаточное количество лейцина (когда гены, контролирующие его синтез, репрессированы), или в среде, резко обедненной по этой аминокислоте (когда гены, контролирующие его синтез, дерепрессированы), эти авторы определяли частоты возникновения мутаций в лейциновом гене, в лизиновом гене и в генах-супрессорах. Результаты были аналогичны тем, которые мы получили в описанных выше опытах: по мере обеднения среды лейцином мутабельность лейцинового гена повышалась в десятки раз, генов-супрессоров - в несколько раз, а гена, контролирующего синтез лизина, вообще не изменялась. Но дефицит по лейцину никак не мог повлиять на дисбаланс пулов нуклеотидов! В этом случае становилось очевидным, что изменение мутабельности генов обуславливалось только изменением их функционального состояния.

Напомним, что в опытах как с аденином, так и с лейцином мы определяли спонтанную мутабельность генов - никаких искусственных мутагенов не использовалось. Единственным изменяющимся параметром было функциональное состояние контролировавшихся генов, содержание же в среде аденина, как и содержание лейцина, играло роль лишь регуляторов генной активности. Это и позволило нам предположить, что частота спонтанного мутирования генов обуславливается их функциональным состоянием - дерепрессированные гены мутируют значительно чаще, чем гены, находящиеся в состоянии репрессии. Эту систему представлений мы назвали "функциональной концепцией мутационного процесса"³⁵.

К этой же категории явлений относятся, по-видимому, и факты, описанные в работе³⁶ и интерпретированные авторами как "адаптивный мутагенез": повышенная частота возникновения Lac⁺-мутантов у бактерий, выращиваемых в условиях, где единственным источником энергетического субстрата служила лактоза, не утилизируемая исходными клетками.

Чем же может быть обусловлено изменение мутабельности генов, переходящих из репрессированного в дерепрессированное состояние? Скорее всего, тем же, что и другие перечисленные выше события, частота которых связана с функциональным состоянием генов - подверженность действию внешних мутагенов, репарированность и т.п. Конформация генов, переходящих в "активное" состояние, резко изменяется, ген как бы "раскрывается" и становится более доступным действию разных ферментов, а также разных внутриклеточных метаболитов, совокупный эффект которых и создает спонтанный мутационный фон. В этом отношении спонтанный мутагенез, по-видимому, мало чем отличается от других генетически-значимых событий, совершающихся с участием ДНК: репарации, рекомбинации, а, возможно, также конверсии и амплификации

генов, их взаимодействия с мобильными элементами, мутирования хромосом. Большим достоинством этих представлений является их доступность экспериментальной проверке. Более яркая выраженность описанных феноменов у эукариот по сравнению с прокариотами (у которых изменение функционального состояния гена меняет его мутабельность лишь в несколько раз) легко объяснима общеизвестными различиями в структурной организации генома у этих двух групп организмов.

Заключение

На примере мутирования генов мы проследили основные этапы развития представлений о мутационном процессе - от первых натурфилософских построений начала нашего века до современных попыток понять закономерности и механизмы этого важнейшего свойства живых организмов.

Мы видели, что ни одна из рассмотренных выше концепций не оказалась абсолютно ошибочной - ошибочными были лишь стремления придать каждой из них универсальный характер. Так, концепция мутационных периодов хорошо согласуется с теми случаями генетической нестабильности, примерами которых могут служить каскадный мутагенез и другие ситуации, обуславливаемые спецификой организации генетического аппарата клеток³⁷. Концепция "присутствия - отсутствия" описывает те виды мутаций, которые обусловлены утратами более или менее протяженных участков ДНК. Концепция постоянства мутационных спектров отражает особенности мутационного процесса у клеток и организмов, находящихся в стабильных условиях обитания. Адапционная концепция, по крайней мере в феноменологическом отношении, подобна той ситуации, когда условия внешней среды вызывают дерепрессию и тем самым повышают изменчивость тех генов, мутантные формы которых могут иметь селективную ценность. Физиологическая концепция подчеркивает, хотя и в общем виде, ту большую роль, которая принадлежит в мутационном процессе физиологическому статусу клеток, его отклонению от гомеостаза. Концепция дисбаланса стремится конкретизировать понятие "физиологического дискомфорта", связывая мутабельность клеток с нарушениями нормальных условий синтеза ДНК и белка. Наконец, функциональная концепция отражает роль структурно-функционального состояния самих мутирующих генов в их мутационной изменчивости, скоррелированность их "функциональной" и мутационной активности в ответе на действие стрессовых для генома факторов экзогенной и эндогенной природы. В действительности, таким образом, реализуются все логические возможности.

Мы теперь знаем о мутационном процессе уже достаточно, чтобы попытаться наметить основные его закономерности. Можно думать, что решающая роль в спонтанной мутабельности клеток принадлежит структурной организации и функциональному состоянию их генетического

аппарата. Роль же факторов внешней среды в мутагенезе - тройкая: а) некоторые из этих факторов могут сами служить мутагенами, вызывая однократно осуществляющиеся генетические изменения; б) в некоторых случаях такие изменения могут как бы "запускать" развертывающийся во времени мутационный процесс, когда первичное мутационное событие вызывает генетическую нестабильность; в) наконец, условия среды обитания могут влиять на функциональный статус генома клеток, репрессировав одни и дерепрессируя другие гены, тем самым существенным образом изменяя частоты их мутирования. И хотя молекулярные события, приводящие к разного рода мутациям, а также молекулярные изменения генетических структур, эти мутации представляющие, во всех случаях могут быть сходными, соотношения частот мутирования разных генов и разных хромосом в разных ситуациях могут очень сильно различаться, отражая законности мутационного процесса.

Мы знаем сейчас шесть основных типов генетической изменчивости: мутирование генов; структурные перестройки хромосом; внегенные и внутригенные рекомбинации, включая феномен конверсии генов; взаимодействие генов с мобильными генетическими элементами; амплификацию отдельных генов или локусов хромосом; изменения числа хромосом в геноме. Если наша гипотеза о связи частоты осуществления хотя бы некоторых из этих событий с функциональным состоянием генов будет подтверждена в прямых экспериментах и, со временем, получит статус всеобщности, это приведет к кардинальному изменению представлений о роли внешней среды в наследственной изменчивости: окажется, что мутационный спектр отражает функциональное состояние генома клеток в данных условиях их обитания, причем гены, наиболее активно функционирующие, мутируют чаще других генов, пассивных в данной ситуации. Эта закономерность, если она будет подтверждена на разных объектах, помимо существенной методической и методологической ценности, может иметь большое значение для лучшего понимания процесса эволюции.

Литература

1. de Vries H. Die Mutationstheorie: Versuche und Beobachtungen über die Entstehung von Arten im Pflanzenreich. Leipzig, Veit, 1901, Bd. 1, 648 S.
2. Морган Т. Г. Структурные основы наследственности. М.-П., Госиздат, 1924, 300 с.
3. Надсон Г. А. Избр. труды, т. II. М., Наука, 1967, с. 88-144.

4. Корогодин В. И., Ближник К. М., Капульцевич Ю. Г. // Радиобиология, 1977, т. 17, No. 4, с. 492-499.
5. Bateson W., Punnett R. // Proc. Cambridge Philos. Soc., 1905, v. 13, p. 165-168.
6. Серебровский А. С. В кн.: Классики советской генетики. Л., Наука, 1968, с. 245-278.
7. Меллер Г. Дж. Избр. работы по генетике. М.-Л., Сельхозгиз, 1937, с. 144-147.
8. Меллер Г. Дж. Избр. работы по генетике. М.-Л., Сельхозгиз, 1937, с. 178-205.
9. Гамалея Н. Ф. Собр. сочинений, т. 4, М., Наука, 1960, с. 235-243.
10. Надсон Г. А. Избр. труды, т. II. М., Наука, 1967, с. 80-84.
11. Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M. Über die Nature der Genmutation und der Genstruktur. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. Math.-Phys. Kl., 1935, Bd. 6, S. 189-245.
12. Шредингер Э. Что такое жизнь с точки зрения физики? М., Издат. ин. лит., 1947, 146 с.
13. Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G. Biophysik, Bd. I. Das Trefprinzip in der Biologie. S. Hirzel Verlag, Leipzig, 1947, 407 S.
14. Luria S.E., Delbrück M. // Genetics, 1943, v. 28, p. 491-511.
15. Lederberg J., Lederberg E.M. // J. Bacteriol., 1952, v. 63, p. 399-406.
16. Hinshelwood C.N. // Nature, 1950, v. 166, N 4235, p. 1089-1092.
17. Ryan F.J. // J. gen. Microbiol., 1952, v. 7, N 1-2, p. 69-88.
18. Ryan F.J. // Nature, 1952, v. 169, N 4308, p. 882-883.
19. Керкис Ю. Я. // Усп. совр. биол., 1940, т. 12, N 1, с. 143-159.
20. Лобашев М. Е. // Вестник ЛГУ, 1947, N 8, с. 10-29.
21. Львин Б. Гены. М., Мир, 1987, 544 с.
22. Cohen S.S., Barner H.D. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1954, v. 40, p. 885-893.

23. Bresler S., Mosevitsky M., Vyacheslavov L. // Nature, 1970, v. 225, p. 764-766.
24. Genetic consequences of nucleotide pool imbalance. (Ed. F.J. de Serres). New York, Plenum Press, 1985.
25. Фрадкин Г.Е. Жизнеспособность, радиочувствительность, мутабельность клеток и метаболическая нестабильность ДНК. М., Энергоатомиздат, 1983, 81 с.
26. Салганик Р.И. // Генетика, 1987, т. 23, № 6, с. 1050-1063.
27. Stonehill E.H., Hutchison D.J. // J. Bacteriol., 1966, v. 92, N 1, p. 136-144.
28. Clavilier L., Luzzati M., Slonimski P.P. // C.R.Soc. Biol. (Paris). 1960, v. 154, p. 1970-1974.
29. Lipschutz R., Falk R., Avigad C. // Israel J. Medical Sci., 1964, v. 1, N. 2, p. 323-324.
30. Herman R.K., Dworkin N.B. // J. Bacteriol., 1971, v. 106, N 2, p. 543-550.
31. Kölsch E., Starlinger P. // Z. Vererbungsl., 1965, v. 96, p. 304-306.
32. Madhani H.D., Bohr V.A., Hanawalt P.C. // Cell, 1986, v. 45, p. 417-423.
33. Ильина В.Л., Корогодина В.И., Файси Ч. // Генетика, 1987, т. 23, № 4, с. 637-642.
34. Чепурной А.И., Михова-Ценова. Н. Препринт ОИЯИ, P19-88-333, Дубна, 1988.
35. Корогодина В.И., Корогодина В.Л., Файси Ч. Препринт ОИЯИ, P19-89-126, Дубна, 1989.
36. Cairns J., Overbaugh J., Miller S. // Nature, 1988, v. 335, N 6186, p. 142-145.
37. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. М., Наука, 1984, 472 с.

Рукопись поступила в издательский отдел
20 мая 1989 года.

Корогодина В.И., Корогодина В.Л., Файси Ч.
Семь концепций мутационного процесса.
/К истории изучения мутагенеза/

P19-89-328

Рассматривается развитие представлений о закономерностях и механизмах спонтанной мутабельности генов. Выделяются семь концепций мутагенеза:

- концепция мутационных периодов,
- концепция "присутствия - отсутствия",
- концепция постоянства мутационных спектров /включая и "термодинамическую концепцию" мутационного процесса/,
- концепция адаптивного мутагенеза,
- физиологическая концепция мутационного процесса,
- концепция дисбаланса /пулов нуклеотидов, или процессов синтеза ДНК и белка/, включая и мутагенез под влиянием стресса,
- функциональная концепция мутационного процесса.

Обсуждаются их достоинства и ограничения.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1989

Перевод авторов

Korogodin V.I., Korogodina V.L., Fajszl Cs.
Seven Conceptions of the Mutation Process.
/To the History of the Study of Mutagenesis/

P19-89-328

The evolution of ideas concerning the laws and mechanisms of spontaneous mutability of genes is examined. Seven conceptions of mutagenesis are distinguished:

- the concept of mutational periods;
 - the concept of "presence - absence";
 - the concept of constant mutational spectra /including also the "thermodynamic concept" of the mutation process/;
 - the concept of adaptive mutagenesis;
 - the physiological concept of the mutation process;
 - the concept of imbalance /of the nucleotide pools, or of the processes of DNA and protein synthesis/, including also the stress-induced mutagenesis;
 - the functional concept of the mutation process.
- Merits and limitations of these concepts are discussed.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1989