

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

К. Х. Уоддингтон
(Эдинбургский университет)

Все дальновидные биологи признают, что мы являемся свидетелями исключительно быстрого прогресса в понимании наиболее существенных биологических процессов — процессов, связанных с наследственностью и развитием. Можно задать вопрос, нужна ли еще какая-нибудь «теоретическая биология» кроме той, что содержится или, как можно надеяться, будет вскоре содержаться во все расширяющихся рамках молекулярной биологии¹. Если мы проникнем в сущность элементарных процессов, то не даст ли это нам права считать, что мы понимаем в принципе все разнообразие биологических явлений? Вопрос можно заострить, обратившись к физике. На первый взгляд кажется, что теоретическая физика занята лишь самыми общими или самыми частными проблемами: прежде моделью атома Бора — Резерфорда, немного позже — изучением квантовых явлений, сейчас — внутриядерными частицами. Ее усилия, по-видимому, всегда сосредоточены на углублении наших знаний о первичных элементах физического мира, а изучение связи между этими элементами и сложными физическими системами, например в области макромолекулярной химии, физики твердого тела и др., предоставляется специалистам, с мнением которых можно почти не считаться, третируя их как «простых инженеров».

Не может ли и теоретическая биология сконцентрировать внимание на элементарных процессах, изучаемых молекулярной биологией, а все прочее предоставить эволюционистам, экологам, физиологам, биохимикам, изучающим метаболизм, и прочим специалистам? Некоторые молекулярные био-

¹ Чтобы избежать недоразумений, я хотел бы подчеркнуть, что речь идет не о старом споре между виталистами и механицистами, который идет по правилам «кэтча» и который теперь в Америке называют конфликтом между сторонниками точки зрения о сводимости биологических процессов к физикохимическим явлениям и ее противниками. Я допускаю, что все наблюдаемые извне биологические явления — категория, исключающая осознанную осведомленность, — можно в конечном счете объяснить в рамках понятий, сливающихся с соответствующими понятиями, используемыми в физических науках, помня при этом, что сами физические науки далеки от завершения, так что даже самый правоверный сторонник сводимости не сможет сказать биологам, к чему они должны свести свои живые системы. Обсуждаемый вопрос можно перефразировать следующим образом: должны ли мы безучастно ждать, когда можно будет одним махом свести ее к молекулярной биологии, или же тем временем следует заняться чем-нибудь полезным?

логи, по-видимому, испытывают искушение ответить на этот вопрос утвердительно; еще больше таких молекулярных биологов, которые отказываются принимать какие бы то ни было положения или интерпретации, если они не сформулированы в терминах химии. Из этого следует, что настоящим вопросом можно также считать лишь вопрос, сформулированный аналогичным образом. К сожалению, эта точка зрения не представлена в статьях, вошедших в эту книгу. Но даже в отсутствие развернутой аргументации в пользу этой точки зрения, по-видимому, небесполезно привести некоторые доводы, противоречащие ей.

Прежде всего следует указать, что, проводя аналогию между теоретической биологией и теоретической физикой, мы вынуждены сравнивать две дисциплины, находящиеся на совершенно различных этапах исторического развития. Теория физического мира уже содержит очень хорошо разработанные представления о связи между весьма сложными искусственными системами (например, ракетными двигателями или транзисторными радиоприемниками) или такими естественными явлениями, как термическая упругость, реакции химических радикалов и т. п., с одной стороны, и элементарными единицами, составляющими эти системы, — с другой. Таким образом, любое уточнение наших знаний об этих элементах в большинстве случаев легко укладывается в вполне сложившуюся теорию, которая рассматривает более сложные явления физического мира. В отличие от этого общие теории, связывающие сложные биологические явления с элементарными единицами, нельзя считать вполне удовлетворительными. Наиболее важные из этих общих теорий — теория эволюции и эпигенез. В течение последних нескольких десятилетий, когда самыми элементарными из известных биологам единиц были гены, эти теории не получили такого развития, как, например, химические теории за все то время, когда элементарными единицами в химии считали атомы, которые обладают валентностями. Когда оказалось, что атом химиков представляет собой квантованную волновую функцию, физики-теоретики могли быть уверены в том, что химики располагают разумной теорией, в которую укладываются новые идеи. Но когда «старомодный ген» превратился в ряд оснований ДНК, способный к репликации и регулирующий последовательность ДНК — РНК — белок, у теоретиков биологии не было никакой уверенности в том, что существуют какие-то разумные теории эволюции и развития, которые эти новые представления могли бы обогатить, а не опровергнуть.

В сущности биология еще только создает свои теории, объясняющие переход «от простых элементов к сложным системам», одновременно делая большие успехи в анализе этих элементов. Но один лишь анализ принесет мало пользы, пока не будет лучше разработана теория перехода от простого к сложному.

Молекулярных биологов, как и большинство людей, не очень удивляет критика в их адрес. Их реакцию на высказанные выше положения можно выразить следующим образом: «Разумеется, мы знаем, что общая теория биологии находится в жалком состоянии; ей придется подождать, пока мы не снабдим ее правильными положениями — а ими будут молекулярные представления».

Однако последнее заявление на деле совсем не столь смелое, как оно звучит и каким его часто представляют его авторы. Разумеется, ответы на все проблемы биологии должны быть в конечном счете сформулированы в молекулярных терминах. Из чего, кроме молекул, могли бы состоять биологические системы? Но суть дела не в том, будут ли эти ответы сформулированы в молекулярных терминах или нет; главное — чтобы они действительно были ответами на важные вопросы. Только в связи с общей теоретической биологией можно определить, какие из многих стоящих перед молекулярной биологией проблем представляют стратегический, а не просто тактический интерес.

Рассмотрим несколько примеров. Еще около 30 лет назад было впервые замечено, что генетический материал представляет собой линейную последовательность низкомолекулярных компонентов — вопрос, несомненно, представляющий стратегический интерес. А какое значение для теоретической биологии, которая, возможно, окажется применимой и на Марсе, имеет тот факт, что эти компоненты оказались нуклеотидами, а не аминокислотными остатками, как полагало сначала большинство биологов? Другой пример. Согласно теории, любая система, которая может эволюционировать под действием естественного отбора, должна обладать, с одной стороны, довольно устойчивым и, следовательно, нереактивным хранилищем памяти, а с другой — фенотипом, более способным взаимодействовать со средой, причем такими способами, которые делали бы возможным процесс естественного отбора. Если выбор ДНК для первой роли и белков — для второй с особым промежуточным звеном в виде РНК между ними произошел случайно, то какую роль сыграло изменение дезоксирибозы в рибозу?

Если допустить существование систем, в которых хранилище памяти химически отличается от реагирующей структуры, то из этого следует наличие между ними кодовой связи. И вновь встает вопрос о том, возник ли этот код чисто случайно или же он полностью или частично обусловлен какой-то внутренней логикой. Ответ на этот вопрос, который, по-видимому, скоро будет получен, несомненно, явится важным вкладом в общую теорию биологии. Столь же важным в теоретическом плане было предположение, вскоре подтвердившееся, что наследственный материал имеет вид двойной цепи, состоящей из двух комплементарных линейных последовательностей. Даже если бы это предположение оставалось в течение некоторого времени

чисто спекулятивным¹ т. е. если бы биологи не были в состоянии определить химическую природу комплементарных цепей, оно все равно значительно углубило бы наши представления о процессе генетической репликации. Разумеется, значение этого предположения еще больше возросло, когда было экспериментально показано, что речь идет о двойной спирали ДНК. Однако без предварительной разработки возможной логической структуры процессов репликации и действия гена никто не знал бы, куда следует направить поиски и как истолковать обнаруженные факты.

Все понимают, что одна из важных биологических проблем, стоящих перед молекулярной биологией, это проблема клеточной дифференцировки у высших организмов. Возможно, что решение этой проблемы пойдет по пути применения разработанной Жакобом и Моно схемы регуляции синтеза ферментов у бактерий. Однако необходимо тщательно разобраться — и это должна сделать теоретическая биология — в вопросе о том, в какой мере индуцированный синтез ферментов у бактерий сопоставим с дифференцировкой у высших организмов.

С одной стороны, требующие объяснения факты могут оказаться значительно более сложными, чем простое включение и выключение генов (даже с количественным контролем), происходящее у бактерий. В наиболее хорошо проанализированных случаях клеточной дифференцировки, по-видимому, можно выделить три фазы, причем возможно, что все они в равной степени необходимы. Первая фаза — появление *компетенции*, или готовности к переходу в следующую фазу, — переходное состояние, о котором нельзя определенно сказать, что оно наследуется клеткой. Затем идет *детерминация*, или переключение на определенный путь дифференцировки, — состояние, наследуемое на протяжении многих клеточных поколений и нарушаемое лишь случайными *трансдетерминациями*, переключающими дифференцировку на какой-либо другой путь; неизвестно, однако, определяется ли детерминация каким-либо хромосомным механизмом. Наконец, наступает третья фаза — *активация*, приводящая к синтезу специфических для данной клетки белков [1].

Если подойти к этой проблеме с другой стороны, то можно допустить существование многих других типов процесса регуляции, а не только одного, который определяет, когда данный участок ДНК будет синтезировать информационную РНК. Разумеется, все признают возможность регуляции на уровне трансляции и транскрипции — это предполагали еще до того, как

¹ Следует отметить, что в такой спекулятивной, но весьма ясной и разработанной форме эта гипотеза была отчетливо высказана уже в 1927 г. нашим соотечественником Н. К. Кольцовым, о чем обычно забывают (или не знают). См. Б. Л. Астауров, Две вехи в развитии генетических представлений, Бюлл. МОИП, 70, № 4, 25—32 (1965).— *Прим. ред.*

схема ДНК—РНК—белок стала общепринятой [2]. Однако это отнюдь не исчерпывает списка возможных типов регуляции. Рассмотрим в качестве примера предварительный и на первый взгляд безобидный шаг — репликацию ДНК. Общая скорость репликации всего генома, несомненно, поддается регуляции, как это показывают, например, проводимые Гердоном [3] пересадки ядер мозговых клеток в только что оплодотворенные яйца амфибий или эксперименты по заражению клеток слюнных желез двукрылых микроспоридиями [4], и нужно быть смелым человеком, чтобы сказать, что в этих двух случаях действует один и тот же механизм регуляции. Накапливаются также данные о том, что различные ДНК—РНК-полимеразы действуют с различной скоростью и, по-видимому, специфичностью на разные участки ДНК; ДНК—ДНК-репликазы также могут действовать сходным образом. Метилирование ДНК может изменить ее сродство к данной полимеразе. Кроме того, можно представить себе регуляцию совсем иного рода, связанную с избыточным копированием (*amplification*) отдельных участков ДНК. Мы знаем, что участок ядрышкового организатора в хромосомах *Xenopus* и *Drosophila* содержит много экстракопий цистронов, кодирующих рибосомную РНК [5]. Это — избыточное копирование в том смысле, что оно передается всем клеткам организма, а геномы родственных видов характеризуются различным числом экстракопий. Однако оно может быть и «эпигенетическим»; при этом в некоторых клетках образуются дополнительные копии отдельных участков ДНК. Это, несомненно, относится к ядрышковой ДНК в ооцитах амфибий, где образуются весьма многочисленные ядрышки, содержащие «сердцевину» из ДНК и отделяющиеся от хромосомы [6]; этот процесс, как было показано, регулируется другими компонентами клетки по типу обратной связи (Бернстил и Перковская, личное сообщение). Подобный тип регуляции до сих пор продемонстрирован лишь в случае ядрышковых цистронов, однако нет никаких причин считать, что такого рода регуляция не может осуществляться в процессе дифференцировки в гораздо более широких масштабах. В частности, детерминация может быть связана с избыточным копированием некоторых участков ДНК, которые начинают синтезировать информационную РНК лишь после «активации», происходящей, возможно, спустя много генераций клеток.

Это всего лишь несколько примеров, иллюстрирующих разнообразие систем, регулирующих активность ДНК; вероятно, можно найти и другие примеры. ДНК представляет собой лишь один, причем довольно инертный, компонент всего клеточного механизма дифференцировки. В этом механизме участвуют как минимум ДНК, хромосомные белки, информационная РНК, рибосомы, активирующие ферменты, аминокислотные фонды, транспортные РНК и различные репликазы, полимеразы, деградирующие ферменты, ферменты, катализирующие соединение и разъединение информационной

РНК и ДНК или информационной РНК и рибосом, и т. д. Перед экспериментальной молекулярной биологией стоит задача выявить примеры регуляции дифференцировки путем воздействия на какой-либо из этих компонентов. Но даже если будут описаны один или два хороших примера такой регуляции, например если мы установим, что именно происходит при «активации» образования пуффов на хромосомах экдизоном [7] или изменением ионного равновесия [8], нам это поможет лишь тогда, когда эти факты будут укладываться в некую детально разработанную теоретическую схему. Быть может, большее значение — в силу большей неожиданности — имело бы отсутствие какого-то допустимого типа регуляции; так, мы смеем надеяться, что удастся показать универсальность кодовой связи между ДНК и белком для всех живых существ.

Мне представляется, что нам прежде всего нужна логически исчерпывающая классификация всех допустимых типов регуляции. Такой классификации пока не существует, и ее создание может оказаться весьма трудным делом. За отправной пункт можно было бы принять представление о том, что каждый компонент (ДНК, информационная РНК и т. д.) должен: 1) синтезироваться из фонда специфических субъединиц, 2) с помощью специфического агента (фермента), 3) в определенном количестве, 4) иметь определенную продолжительность периода полусуществования; кроме того, этот компонент должен: 5) взаимодействовать с более «ранним» компонентом данной последовательности (например, информационная РНК с рибосомами) и 6) продуцировать один из более «поздних» компонентов (например, в результате взаимодействия информационной РНК с рибосомами образуются белки). Таким образом, с каждым из восьми или девяти классов компонентов, упомянутых в предыдущем параграфе, связано по крайней мере шесть регулируемых факторов. Возможно, что не все типы регуляции могли бы даже в теории действовать на все компоненты, но и при этом число возможных регуляторных механизмов составляет по меньшей мере 50—60, а если учесть все возможные разновидности специфичности, то их может оказаться значительно больше.

Следующим этапом теоретического исследования должна быть попытка установить, какая из этих многочисленных возможностей может иметь общее значение. Полезные регуляторные механизмы должны быть надежными, воспроизводимыми, зачастую наследуемыми, должны обычно контролировать группы генов, а не отдельные гены и, как правило, приводить к образованию четко различающихся клеточных типов; можно было бы представить себе и другие необходимые свойства таких механизмов. Все эти рассуждения помогут найти наиболее перспективное направление исследований. Однако мы пока не располагаем такой разработанной теорией. Когда я впервые попытался подойти к дифференцировке с позиций молекулярных

регуляторных механизмов, я отдал предпочтение механизму, казавшемуся наиболее важным в докриковскую эру, а именно регуляции посредством изменений в фондах аминокислот или нуклеотидных предшественников [9]; я потратил изрядное количество времени, экспериментируя с синтетическими аминокислотами, пуринами и пиримидинами. Сейчас мы уже достаточно много знаем, чтобы понять, что этот тип регуляции, хотя он, возможно, и действует в ряде случаев, вряд ли служит одной из главных систем, от которых зависит клеточная дифференцировка. Одна из задач теоретической биологии в этой области заключается в том, чтобы сформулировать и систематизировать такого рода соображения. Возможно, что будут выявлены два или три основных регуляторных механизма, более сложных, чем те, которые допускаются ортодоксальной «передовой» молекулярной биологией сегодняшнего дня. В конце концов у эволюции было достаточно времени, чтобы придумать действительно толковые штуки! Если просто слепо идти вперед, считая, что все дело в активации генов, и во всем полагаясь на гистоны, то можно получить интригующие, но сомнительные результаты, имеющие лишь временную ценность, а, на мой взгляд, такой путь не может привести к успеху.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Waddington C. H.*, Principles of Development and Differentiation, Macmillan. New York, 1966; Proc. Roy. Soc., B. **164**, 219 (1966).
2. *Waddington C. H.*, in: Recent development in cell physiology, Kitching ed., Butterworth, p. 105, 1954.
3. *Gurdon J. B.*, Endeavour, **25**, 95 (1966).
4. *Pavan C., Basile R.*, Science, **134**, 1956 (1966).
5. *Ritossa F. M., Spiegelman S.*, Proc. Nat. Acad. Sci., **53**, 737 (1963); *Birnstein M. L. et al.*, Nat. Cancer Inst. Monog., **23**, 431 (1966).
6. *Callan H. G.*, J. Cell Sci., **1**, 85 (1966).
7. *Cleaver U.*, Chromosoma, **17**, 309 (1965).
8. *Kroeger H., Lezzi M.*, Ann. Rev. Entomol., **11**, 1 (1966).
9. *Waddington C. H.*, Symp. Soc. Exp. Biol., **2**, 143 (1948).