

1. ИНДУЦИРОВАННЫЙ МУТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

М.Е.Лобашев

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА МУТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА¹

Кафедра генетики и селекции ЛГУ

С начала нашего столетия проблема изменчивости была передана в "собственность" вновь народившейся науки - генетики. Это дало чрезвычайно много для самой проблемы. Она встретила достойный прием и стала одной из задач генетики. Но в этом оказался и тормоз для ее разрешения. Монополия одной из биологических дисциплин на проблему изменчивости оттягивает ее разрешение, так как одних генетических или других односторонних знаний и методов оказывается недостаточно для этого. На современном этапе необходим синтез знаний разных наук для решения любой общей биологической проблемы, а тем более в исследовании процессов изменчивости.

Основные положения, которые будут разобраны ниже, сводятся к следующим: 1) мутации возникают в условиях общего клеточного повреждения и не являются частным событием в локусе хромосомы вследствие непосредственного действия агента; 2) процесс возникновения мутаций не является специфической реакцией клетки на внешнее воздействие.

Рассмотрим известные нам факты экспериментального получения мутаций и попытаемся дать им единую интерпретацию.

Действие радиации

К 40-м годам вышло более 500 работ, посвященных генетическим эффектам ионизирующих излучений (см. сводки: Timofeeff-Ressovsky, 1937; Шапиро, Нейгауз, 1938; Керкис, 1940).

На основании изучения влияния радиации на генетические явления

¹ Публикацию подготовил Н.Н.Хромов-Борисов.

(мутации) Н.В. Тимофеевым-Ресовским совместно с физиками (Timofeeff-Resovsky, Zimmer, Delbrück, 1935) была разработана гипотетическая схема мутирования гена, согласно которой ген является сложной молекулой и под мутацией гена понимается пространственная перестройка этой молекулы, изменяющая ее химические свойства. Причиной изменения расположения атомов внутри молекулы могут быть удар электрона или светового кванта или же случайные колебания атома. Для обоснования этой теории использовались следующие доводы: 1) прямая пропорциональность между дозой ионизации и частотой мутаций; 2) независимость этого явления от длины волны излучения; 3) возникновение мутаций в момент ионизации, т.е. отсутствие последствия; 4) изменение скорости мутирования гена с изменением температуры по типу зависимости химической реакции от температуры (по правилу Вант-Гоффа).

Следует заметить, что с чисто формальной точки зрения гипотеза непосредственного удара на ген кажется стройной, но с биологической она представляется излишне схематизированной.

С нашей точки зрения увеличение процента мутаций и хромосомных перестроек с повышением дозы отражает прежде всего степень наносимого клетке повреждения. Чем глубже заходят изменения в веществе клетки, тем вероятнее становится и нарушение ядерных структур. Но благодаря способности клетки парировать полученное повреждение становление мутации должно осуществляться в процессе обратимости повреждения, т.е. в процессе его восстановления (репарации). Можно предположить, что чем шире размах происшедших нарушений, тем затруднительнее должно быть воссоединение в исходный порядок.

Неубедительность использования "прямой пропорциональности" для доказательства изменения гена как одноактного молекулярного события очевидна хотя бы из того, что большинство летальных мутаций, на которых она устанавливалась, являются хромосомными aberrациями (Алиханян, 1937; Бельговский, 1937, 1939; Demerec, 1937; Сахаров, 1938; Хвостова, Гаврилова, 1938; Bauer e.a., 1938). Присутствие большого количества хромосомных aberrаций, обуславливающих мутации в рентгенизированных клетках, говорит, скорее, об общем изменении клетки, поскольку вероятность одновременного возникновения нескольких локальных изменений в микрорайоне отдельной хромосомы (без общего изменения клетки) чрезвычайно мала.

В целях выявления непрямого действия X-лучей на изменение гена было исследовано комбинированное действие X-лучей и химических соединений или температуры. Такие комбинации оказались эффективными для растительных (Stadler, 1928) и животных (Медведев, 1933) объектов. Наиболее показательны опыты М.А.Сизовой (1936), которая перед рентгенизацией семян *Steris capillaris* обрабатывала их аммиаком и углекислым газом. Комбинированное действие значительно увеличило процент хромосомных aberrаций, превысив алгебраическую сумму эффектов каждого из воздействий по отдельности.

Что касается последствия X-лучей на генетические явления, то таковое является фактом, не вызывающим сомнения. Так, Г.А. Левитский и

А. Г. Араратян (1931), изучая изменения хромосом под влиянием рентгеновых лучей у трех видов растений (*Secale cereale*, *Vicia sativa*, *Sterpis capillaris*), признают, что главным в наблюдаемых ими эффектах является последствие X-лучей, т.е. "какие-то длительные" химические изменения плазмы и хромосом. М.Е. Лобашев и Я.В. Евтюшкин (1937) изучали частоту первичного нерасхождения хромосом на разных стадиях онтогенеза дрозофилы. При этом обнаружено, что облучение трехдневных куколок сказывается в течение 6-9 дней после вылета имаго. Следовательно, состояние общего метаболизма клеток, подвергавшихся облучению рентгеновыми лучами, определяет эффективность последних.

Своеобразие действия X-лучей и высокая частота индуцированных ими мутаций были с успехом использованы для толкования природы гена. Но если радиация может действовать на половые клетки и на хромосомы непосредственно, беспрепятственно проходя всю толщу тела организма или клетки, то для прочих внешних факторов характерно опосредованное действие. Представление об исключительно непосредственном действии мутагенного фактора на ген не может удовлетворить биолога. Это представление терпимо в какой-то мере лишь на начальном этапе изучения проблемы.

Действие температуры

Для выяснения "биологических" причин изменчивости естественно обратиться к анализу природных факторов, которые создают условия существования и развития организмов. К таковым относится прежде всего температура. Известно, что температурные колебания вызывают в половых клетках все типы наследственных изменений. Тепловые шоки, замораживание, контрастные смены температурного режима являются достаточно мощными факторами, вызывающими нерасхождение хромосом (Huestis, 1928) и летальные мутации (Дубовский, 1935; Buchmann, Timofeeff-Ressovsky, 1936; Зуйтин, 1937, 1938 а, б, в; Биркина, 1938; Керкис, 1939). Причем большое значение имеет стадия развития, на которой находится организм в момент воздействия (например, имаго или личинки дрозофилы) (Gottschevsky, 1934; Лобашев, 1938).

Мощным мутагенным фактором является длительная тепловая обработка покоящихся семян (Шкварников, Навашин, 1935): 20-суточное выдерживание семян *Sterpis capillaris* при 54°C дало среди выживших растений 67% растений с мутационно измененными тканями. По эффективности это равно облучению сухих семян X-лучами.

В качестве одного из доказательств изменения гена как мономолекулярной реакции часто прибегают к вычислениям температурного коэффициента (Q_{10}) и к оценкам энергии, необходимой для изменения гена (Müller, 1928; Timofeeff-Ressovsky e.a., 1935). Однако содержательная интерпретация вычисляемых величин далеко не очевидна и вряд ли имеет смысл, хотя бы потому, что пониженные температуры также являются сильным мутагенным фактором. Это означает, что если построить график зависимости частоты мутаций от температуры, то получится U-образная

кривая. Можно убедиться в сходстве ее с кривой, характерной для измененного обмена веществ в зависимости от температуры (см.: Кожанчиков, 1940 а, б). Сомнительно, чтобы это совпадение было чистой случайностью.

Таким образом, можно утверждать, что процесс изменчивости зависит от степени отклонения от оптимума условий существования, которое вызывает изменяющий агент. В тех случаях, когда отклонения от оптимума обратимы, становится возможным усиление мутационной изменчивости.

Действие асфиксии и старения

М.С.Навашин одним из первых заметил: "Хорошо известный факт, что чрезвычайно различные внешние воздействия, применяемые для искусственного получения мутаций, производят существенно сходные результаты, заставляет предположить, что внешний фактор не непосредственно влияет на наследственное вещество..." (Навашин, 1933, с.112).

Доказательством того, что в основе мутационного процесса лежат неспецифические повреждения клетки, являются опыты со старением и асфиксией (удушьем). Д.Н.Насонов в 1932 г. (Nassonov, 1932) предположил, что удушье должно давать тот же эффект на мутации, что и высокая температура. Тогда же была поставлена проверочная работа (Лобашев, 1934), которая показала, что удушье (дефицит кислорода) личинок и куколок дрозофилы действительно дает сходный с действием температуры мутационный эффект.

С еще большей убедительностью неспецифичность причин возникновения мутаций была показана в опытах со стареющими семенами. Старение семян *Steris capillaris* в опытах М.С.Навашина и его сотрудников (Навашин, 1933, 1935; Герасимова, 1935; Навашин, Герасимова, 1935; Шкварников, 1936) оказалось мощным фактором глубоких внутриклеточных изменений, вызывающих реорганизацию хромосом. Цитологические наблюдения подтвердились и чисто генетическими методами обнаружения мутаций (Stubbe, 1935).

Итак, различные по природе агенты оказываются равнозначными в действии на мутационный процесс. Естественно сделать вывод, что в основе мутагенного действия этих агентов должна быть общая причина. Такой причиной может быть "денатурация" молекул клетки.

Действие химических соединений и центрифугирования

В настоящее время уже не вызывает сомнения, что мутагенами могут быть химические соединения. Характер возникающих при этом мутаций не отражает какой-либо их специфичности. Химические агенты вызывают в растительных и животных организмах все типы известных мутационных изменений - летальные, видимые мутации, хромосомные aberrации, нерасхождение хромосом и полиплоидию. Иод, азиммиак, марганцевокислый калий, сулема, азотнокислый свинец, раствор медного купороса, пары уксусной кислоты, горчичное масло реально повышают скорость мутационного процесса у

дрозофилы (Лобашев, 1937; Шапиро, Нейгауз, 1938; Auerbach, Robson, 1944). Колхицин и аценафтен вызывают полиплоидию и хромосомные аномалии в растительных и животных клетках (Навашин, 1938; Шмук, 1938; Соколов, 1939; Карпеченко, 1940; Dunham, Banta, 1940; Карташева, 1945),

Резкие смещения цитоплазмы, искусственно образуемые токи цитоплазмы и кариоплазмы при центрифугировании оказываются не менее сильными факторами образования хромосомных aberrаций, чем рентген, температура, химические агенты и другие повреждающие воздействия. Д. Костов (1935) центрифугировал пророщенные семена различных покрытосеменных (*Vicia faba*, *Nicotiana langsdorfii*, *Triticum*) и обнаружил как полиплоидные клетки, так и клетки с хромосомными aberrациями. Кавагучи (Kawaguchi, 1936) центрифугировал яйца тутового шелкопряда и получил тетраплоидных бабочек. Штуббе (Stubbe, 1930) исследовал большое количество химических соединений в комбинации с центрифугированием и также получил реальный мутагенный эффект у растительного объекта (*Antirrhinum majus*).

По-видимому, уровень обмена веществ в клетке, поддерживаемый нативным состоянием белков, является самым тонким и чувствительным "барометром" на изменение среды. Неуловимые колебания факторов внешней среды могут создать самые разнообразные комплексы внутриклеточной среды, которые способны стать причиной изменчивости.

Роль организации клетки в мутагенезе

Клетка не является простым комочком "живого вещества", но имеет сложную морфологическую и физиологическую организацию. Поэтому повреждение и восстановление в исходное состояние обусловлено не только природой агента, но и самой организацией клетки, ее функциональным состоянием. Для выяснения роли внутренних физиологических факторов в мутационном процессе далеко не достаточно отмечать одни генотипические различия. Необходимо установить более общие физиологические закономерности, контролирующие мутационный процесс.

Уже давно было обращено внимание на различный темп возникновения мутаций у мужского и женского полов. В целом ряде опытов на дрозофиле было обнаружено, что частота мутаций под влиянием X-лучей в мужских половых клетках заметно выше, чем в женских (Patterson, Müller, 1930; Шапиро, Нейгауз, 1933; Шапиро, Серебровская, 1934; Schultz, 1936; Kossikov, 1937). Наряду с повышенной мутабельностью и стерильностью (Moore, 1934) у самцов дрозофилы в сравнении с самками при рентгенизации наблюдается повышение частоты морфозов (Лобашев, 1940). Различия между мужскими и женскими половыми клетками касаются не хромосомного комплекса как такового, но структурной и функциональной организации клетки. Поэтому причину различий в мутабельности полов мы склонны искать в клеточной и общей физиологии организма, а не только в хромосомной патологии.

Многочисленными исследованиями установлено, что развивающиеся клетки более чувствительны к вредным факторам, чем клетки, закончившие свой онтогенез. Мы предлагаем объяснять это тем, что повреждение, на-

Несенное на ранней стадии, может прогрессировать при дальнейшем развитии.

В настоящее время очевидно, что гибридизация как биологически различающихся систематических единиц (видов, рас) животных и растений, так и внутривидовая ведет к повышению частоты возникновения мутаций (Навашин, 1927; Kostoff, 1935; Stubbe, 1935; Свешникова, 1936; Свешникова, Белехова, 1936; Belgovsky, 1937; Klingsted, 1939; Sturtevant, 1939; Розанова, 1940; Сахаров, Магржиковская, 1942). М.С. Навашин (1927) давно обратил внимание на тот факт, что гибридизация не является простой суммой, комбинацией родительских гамет, но есть сложный биологический процесс, повышающий вероятность возникновения хромосомных реорганизаций. При этом предполагается, что в случае гибридизации имеют место иные физиологические условия для возникновения мутаций, чем в исходных родительских организмах. С точки же зрения автономности изменения гена непонятно, почему ген должен быть более изменчив в гибридной клетке, чем в исходной.

Небезразличны для динамики возникновения мутаций и внутрихромосомные реорганизации, в чем убеждает накопленный фактический материал. Г.Г. Тиняков (1939) показал, что высокомутабельная линия, выделенная из дикой популяции дрозофилы, одновременно характеризуется многочисленными перестройками в хромосомах. П.О. Ситько (1940), исследуя мутабельность отдельных генов в куске половой хромосомы, транслоцированном на другую хромосому, обнаружил повышение мутабельности в 4,3 раза по сравнению с контролем. В.Н. Сидоров (1936) и М.Л. Бельговский (1939) показали, что "инертные" районы хромосом влияют на частоту и характер изменений в соседних с ними активных участках. Демерек и Гувер (Demerec, Hoover, 1939) обнаружили ген, повышающий мутабельность в линии дрозофилы "Флорида". Ген этот локализован в аутосоме и не действует специфически на мутабельность какого-либо одного гена: летальные мутации, возникающие в половой хромосоме под влиянием этого гена, распределяются по всей длине хромосомы.

Из этих фактов вытекает, что нарушение эволюционно стабилизировавшейся системы хромосомного комплекса клеток является фактором, повышающим мутационный процесс.

Паранекротическая гипотеза мутационного процесса

Д.Н.Насонов и В.Я.Александров (1940) установили, что агенты самой разнообразной природы вызывают в клетке однотипную (неспецифическую) картину повреждения с характерным комплексом изменений. Для обозначения такого комплекса изменений ими предложен термин "паранекроз". В основе паранекротических изменений авторы усматривают изменение химического коллоидного состояния нативных белков - их "обратимую денатурацию".

Отсутствие физиологического подхода к анализу влияния внешней среды на мутационный процесс все еще остается основным тормозом в познании причин изменчивости. Это обстоятельство побудило нас попытать-

ся дать в общей форме схему действия внешних условий на мутационный процесс.

Выше были приведены генетические исследования по влиянию самых разнообразных по своей природе агентов на мутационный процесс, как-то: X-лучи, лучи радия, ультрафиолетовые лучи, высокая и низкая температуры, контрастная смена теплорежима, асфиксия, старение, центрифугирование, химические соединения (йод, аммиак, сернокислая медь, марганцево-кислый калий, сулема, азотнокислый свинец, колхицин, горчичное масло). Как видно из приведенного списка агентов, индуцирующих мутации, вряд ли можно найти общие черты в их имманентных свойствах. Действие мутагена контролируется сложной цепью процессов, которые нередко маскируют эффект или препятствуют его проявлению. К числу таковых могут быть отнесены: клеточная проницаемость, метаболическая активность, последствие агента, привыкание (онтогенетическая адаптация) к действию агента, стадия развития организма, на которой он подвергается воздействию, клеточный отбор (Лобашев, 1940 а) и другие организменные процессы.

С точки зрения выдвигаемой гипотезы мутационные изменения возникают в результате реакции клетки как целостной системы на воздействие мутагена.

Одним из наиболее важных моментов "паранекротической" гипотезы мутационного процесса является обратимость, репарация полученного клеткой повреждения. Само явление обратимости повреждения, если последнее не зашло глубоко, является неоспоримым фактом как для соматических, так и для половых клеток.

Таким образом, основные положения: во-первых, о неспецифичности действия разнообразных агентов на мутационные изменения; во-вторых, о возникновении мутаций как следствия обще клеточных повреждений, и, в-третьих, об обратимости клеточного повреждения, - вытекающие из литературных и собственных экспериментальных исследований, позволяют предположить новое толкование возникновения мутаций. Возникает ли мутация в момент выведения клетки из нормы, или она является следствием неполной обратимости в исходное нормальное состояние, т.е. при восстановлении к норме имеет место реверсия структуры хромосом, нетождественная исходному состоянию? Если образование мутаций идет по первому пути, то следует считать, что они возникают в момент непосредственного действия агента. Однако приведенные выше цитологические и генетические данные скорее говорят в пользу того, что в момент воздействия происходит ломка молекул и структурных элементов клетки.

Нам представляется более правильным становление мутации относить к неполной или нетождественной исходному состоянию реверсии. В пользу этого говорит прежде всего образование хромосомных aberrаций. Сразу после воздействия на клетку X-лучами наблюдаются обычные картины повреждения - пикноз, фрагментация хромосом (Левитский, Араратян, 1931, и др.), - которые постепенно исчезают за счет отмирания (элиминации) или благодаря восстановлению в исходное состояние. При этом не все части фрагментированной хромосомы могут встать на прежние места, некоторые из них попадают в новое сочетание, не свойственное им ранее (хромосомные aberrации). Происхождение точечных мутаций (геновариаций) может быть объяс-

нено "обратимой денатурацией" в паранекротической фазе, так как предполагается, что денатурация связана с разрывом связей в молекулах. Очевидно, что с образованием новых связей молекулы изменяют свои свойства. Подчеркивая значение хромосом, мы не отвергнем такой же принцип изменчивости для других компонентов клетки, но наши генетические методы позволяют улавливать лишь изменения, связанные с постоянными элементами ядра клетки. В силу этого мы обращаем внимание на изменения в хромосомах и упускаем другие. Физиологическая гипотеза мутационного процесса не может принять представлений о мутации как об узлокализованном в хромосоме событии, не зависящем от общих клеточных изменений. Напротив, локальное событие - геновариация - может происходить именно в силу общего нарушения, изменения клетки как целостной системы. Неблагоприятные условия среды, выводя клетку из физиологического оптимума в паранекротическую фазу (фазу обратимого повреждения), служат основной причиной перестройки структур протоплазмы. С точки зрения нашей гипотезы мутационное изменение есть лишь следствие изменений, произошедших в клетке.

Итак, мы сделали попытку на основании данных цитофизиологии в очень кратких чертах объяснить некоторые генетические факты влияния внешних условий на динамику мутационной изменчивости. Ясно, что это есть лишь общий план будущих исследований.

Summary

The author, prof. M.E.Lobashev (1907-1971) was one of the discoverers of the chemical mutagenesis. The paper that had been written in 1946 is a theoretical part of his doctor degree thesis. According to Lobashev's hypothesis mutation is a complex physiological process which includes "non-identical repair" of premutational damage. M.E.Lobashev is the first who postulated the general role of genetic repair in mutagenesis. This view remains useful and actual till now.

Указатель литературы

А л и х а н я н С. И. Изучение летальных мутаций в левом конце половой хромосомы у *Drosophila melanogaster*. Зоол. журн., 1937, т. 16, № 2, с. 247 - 279.

Б е л ь г о в с к и й М. Л. Зависимость частоты транслокаций *Drosophila melanogaster* от дозы X-лучей. - Труды Ин-та генетики АН СССР, 1937, № 11, с. 93-124.

Б е л ь г о в с к и й М. Л. Зависимость частоты мелких перестроек хромосом у *Drosophila melanogaster* от дозы X-лучей. - Изв. АН СССР. биол., 1939, № 2, с. 159 - 170.

Б и р к и н а Б. Н. Влияние холода на мутационный процесс у *Drosophila melanogaster*. - Биол. журн., 1938, т. 7, № 3, с. 653.

Герасимова Е. Н. Природа и причины мутаций. II. Наследование мутаций, происходящих при старении семян: появление гомозиготных дислокантов в потомстве растений, выращенных из старых семян. - Биол. журн., 1935, т. 4, № 4, с. 635 - 642.

Дубовский Н. В. Влияние высокой температуры на мутационный процесс. - Уч. зап. Харьк. ун-та, 1935, № 2-3, с. 171 - 195.

Зуйтин А. И. Влияние температурных контрастов на частоту летальных мутаций у *Drosophila melanogaster*. - Докл. АН СССР, 1937, т. 15, № 6-7, с. 353 - 356.

Зуйтин А. И. Влияние смены термического режима на частоту появления летальных мутаций у *Drosophila melanogaster*. - Докл. АН СССР, 1938 а, т. 21, № 1-2, с. 54 - 55.

Зуйтин А. И. Комбинированное действие смены температурного режима и последующего температурного контраста на частоту летальных мутаций у *Drosophila melanogaster*. - Докл. АН СССР, 1938 б, т. 21, № 1-2, с. 56 - 58.

Зуйтин А. И. Смена термического режима как фактор мутационной изменчивости у *Drosophila melanogaster*. - Труды Ленингр. о-ва естествоиспыт., 1938 в, т. 67, вып. 4, с. 55-63.

Карпеченко Г. Д. О поперечном делении хромосом под влиянием колхицина. - Докл. АН СССР, 1940, т. 29, № 5-6, с. 402 - 404.

Карташева Н. Н. О действии колхицина на растительные клетки. - Докл. АН СССР, 1945, т. 46, № 9, с. 412 - 414.

Керкис Ю. Я. Влияние температуры ниже 0° на мутационный процесс и некоторые соображения о причинах спонтанного мутационного процесса. - Докл. АН СССР, 1939, т. 24, № 4, с. 388 - 390.

Керкис Ю. Я. Физиологические изменения в клетке как причина мутационного процесса. - "Усп. совр. биол.", 1940, т. 12, № 1, с. 143 - 159.

Кожанчиков И. В. Влияние экологических факторов на развитие и изменчивость чешуекрылых. - Изв. АН СССР, сер. биол., 1940 а, № 5, с. 761 - 782.

Кожанчиков И. В. Влияние экологических факторов при росте и развитии на изменчивость некоторых представителей чешуекрылых. - Труды Зоол. ин-та АН СССР, 1940 б, № 2, с. 64-114.

Костов Д. Изменение кариотипов центрифугированием. - Докл. АН СССР, 1935, т. 2, № 1, с. 71 - 76.

Левитский Г. А., Араратян А. Г. Преобразования хромосом под влиянием рентгеновских лучей. - Труды прикл. бот., генет., селекц., 1931, т. 27, № 1, с. 265-303.

Лобашев М. Е. Влияние удущья на мутационный процесс у *Drosophila melanogaster*. - Труды Ленингр. о-ва естествоиспыт., 1934, т. 63, вып. 3, с. 371 - 378.

Лобашев М. Е. О действии химических агентов на мутационный процесс у *Drosophila melanogaster*. - Труды Ленингр. о-ва естествоиспыт., 1937, т. 66, вып. 3, с. 345 - 376.

Лобашев М. Е. Влияние температуры на зачатковый отбор у *Drosophila melanogaster*. - Труды Ленингр. о-ва естествоиспыт., 1938, т. 67, вып. 4, с. 64 - 92.

Л о б а ш е в М. Е. Зачатковый отбор и динамика мутационной изменчивости. - Докл. АН СССР, 1940, а, т. 27, № 9, с. 1037 - 1041.

Л о б а ш е в М. Е. Действие X-лучей и теплового шока на модификационную изменчивость у *Drosophila melanogaster*. - Докл. АН СССР, 1940 б, № 9, с. 845 - 847.

Л о б а ш е в М. Е. , Е в т ю ш к и н Я. В. Зависимость первичного нерасхождения X-хромосом от возраста зачатковых клеток у *Drosophila melanogaster*. - Труды Ленингр. о-ва естествоиспыт., 1937, т. 66, вып. 3, с. 377 - 387.

М е д в е д е в Н. Н. Получение мутаций у *Drosophila melanogaster* под влиянием комбинированного воздействия X-лучей и солей тяжелых металлов. - Докл. АН СССР, 1933, т. 4, № 5, с. 230 - 236.

Н а в а ш и н М. С. Об изменении числа и морфологических признаков хромосом у межвидовых гибридов. - Труды прикл. бот., генет., селекц., 1927, т. 17, № 3, с. 121 - 150.

Н а в а ш и н М. С. Новые данные по вопросу о самопроизвольных мутациях. - Биол. журн., 1933, т. 2, № 2-3, с. III - II5.

Н а в а ш и н М. С. Наследственность и изменчивость как стадия единого процесса развития. - Учен. зап. Моск. ун-та, 1935, т. 4, № 2, с. 266 - 272.

Н а в а ш и н М. С. О влиянии аценафта на деление ядра и клетки. - Докл. АН СССР, 1938, т. 19, № 3, с. 185 - 188.

Н а в а ш и н М. С., Г е р а с и м о в а Е. Н. Природа и причины мутаций. I. О природе и значении хромосомных мутаций, возникающих в клетках покоящихся растительных зародышей в результате старения последних. - Биол. журн., 1935, т. 4, № 4, с. 593 - 634.

Н а с о н о в Д. Н. , А л е к с а н д р о в В. Я. Реакция живого вещества на внешние воздействия. Денатурационная теория повреждения и раздражения. - М.-Л., Изд-во АН СССР, 1940. 252 с.

Р о з а н о в а М. А. Пути изменения и возникновения рас и видов у растений. - "Усп. совр. биол.", 1940, т. 12, № 2, с. 203 - 234.

С а х а р о в В. В. Специфичность действия мутационных факторов. - Биол. журн., 1938, т. 7, № 3, с. 595 - 618.

С а х а р о в В. В. , М а г р ж и к о в с к а я К. В. Влияние инбридинга и гибридизации на темп мутационного процесса. - Журн. общ. биол., 1942, т. 3, № 1-2, с. 99 - 122.

С в е ш н и к о в а И. Н. Транслокация у гибрида как индикатор каприотипической эволюции. - Биол. журн., 1936, т. 5, № 2, с. 303 - 326.

С в е ш н и к о в а И. Н. , Б е л е х о в а Ю. П. Проблема транслокации у гибридов. - Тр. прикл. бот., генет., селекц., 1936, сер. 2, № 9, с. 63 - 70.

С и д о р о в В. Н. Мутабельность yellow, achaete и scute в линиях scute⁸ и yellow^{3P}. Зависимость частоты мутирования гена от его положения в системе. - Биол. журн., 1936, т. 5, № 1, с. 3 - 26.

С и з о в а М. А. Структурные преобразования хромосом под влиянием рентгенизации физиологически измененных клеток. - Докл. АН СССР, 1936, т. 2 (9), № 5 (91), с. 193 - 194.

С и т ь к о П. О. Вариация мутабельности аутомных локусов в дикой популяции *Drosophila melanogaster*. - Докл. АН СССР, 1940, т. 29, № 3, с. 236 - 238.

С о к о л о в И. И. Действие колхицина на сперматогониальные деления у прямокрылых. - Докл. АН СССР, 1939, т. 24, № 3, с. 298 - 300.

Т и н я к о в Г. Г. Высокомутабельная линия из дикой популяции *Drosophila melanogaster*. - Докл. АН СССР, 1939, т. 22, № 9, с. 615 - 618.

Х в о с т о в а В. В., Г а в р и л о в а А. А. Изменение количества транслокаций у *Drosophila melanogaster* в зависимости от дозы X-лучей. - Биол. журн., 1938, т. 7, № 2, с. 381 - 390.

Ш а п и р о Н. И., Н е й г а у з М. Е. Опыт сравнительного анализа мутационного процесса у самок и самцов *D. melanogaster*. - Биол. журн., 1933, т. 2, № 4-5, с. 425 - 446.

Ш а п и р о Н. И., Н е й г а у з М. Е. Экспериментальное изучение мутационного процесса. - "Усп. совр. биол.", 1938, т. 8, № 2, с. 252 - 281.

Ш а п и р о Н. И., С е р е б р о в с к а я Р. И. Сравнительная мутабельность половой и второй хромосомы *Drosophila melanogaster*. - Докл. АН СССР, 1934, т. 4, № 4, с. 228 - 233.

Ш к в а р н и к о в П. К. Влияние повышенной температуры на частоту хромосомных мутаций у *Strepis* при разной относительной влажности воздуха. - Биол. журн., 1936, т. 5, № 5, с. 887 - 894.

Ш к в а р н и к о в П. К., Н а в а ш и н М. С. Об ускорении мутационного процесса в покоящихся семенах под влиянием повышенной температуры. - Биол. журн., 1935, т. 4, № 1, с. 25 - 38.

Ш м у к А. Химическая природа веществ, вызывающих полиплоидию у растений. - Докл. АН СССР, 1938, т. 19, № 3, с. 181 - 184.

А и е р б а с х С., R o b s o n J.M. Production of mutations by allyl isothiocyanate. - "Nature", 1944, v. 154, N 3838, p. 81.

В а и е р Н., Д е м е р е с М., К а н ф м а н В.Р. X-ray induced chromosomal alterations in *Drosophila melanogaster*. - "Genetics", 1938, v. 23, N 6, p. 610-630.

В е л г о в с к у М. L. A comparison of the frequency of induced mutations in *Drosophila simulans* and in its hybrid with *D. melanogaster*. - "Genetics", 1937, v. 4-5, p. 370-386.

В у с х м а нн W., Т и м о ф е е ф ф - Р е с с о в с к у N.W. ber die Wirkung der Temperatur auf den Mutationsprozess bei *Drosophila melanogaster*. III. Behandlung der Weibchen mit Temperaturschocks. - Z. ind. Abst. Vererbbl., 1936, Bd. 71, Hf. 3, S. 335-340.

Д е м е р е с М. Relationship between various chromosomal changes in *Drosophila melanogaster*. - "Cytologia", 1937, p. 1125-1132.

Д е м е р е с М., Н о о в е р M.E. Hairy wing - a duplication in *Drosophila melanogaster*. - "Genetics", 1939, v. 24, N 2, p. 271-277.

Д у н х а м H.H., В а н т а A.M. Some effects of colchicine on heredity in *Daphnia longispina*. - "Genetics", 1940, v. 25, N 3, p. 310-325.

Г о т т с х е в с к у G. Untersuchungen an *Drosophila melanogaster* über die Umstimbarkeit des Phänotypus und Genotypus durch Temperatureinflüsse. - Z. ind. Abst. Vererbbl., 1934, Bd. 67, Hf. 4, S. 477-528.

H u e s t i s R.R. The effect of maternal age and of temperature change in secondary non-disjunction. - Biol. Bull , 1928, v.55, N 2, p.121-134.

K a w a g u c h i E. - J.Faculty Agricult. Hokkaido Univ., 1936, v.38, N 2.

K l i n g s t e d H. Taxonomic and cytological studies on grasshopper hybrids. I. Morphology and spermatogenesis of *Chortippus bicolor* Charp X *Ch.biguttulus* L. - "Genetics", 1939, v.37, N 3, p.389-420.

K o s s i k o v K.V. The influence of age and sex of the germ cells on the frequency of mutation in *Drosophila simulans* and *Drosophila melanogaster*. - "Genetics", 1937, v.22, N 2, p.213-234.

K o s t o f f D. On the increase of mutation frequency following interspecific hybridization in *Nicotiana*. - "Current Science", 1935, v.3, N 8, p.302-304.

M o o r e W.G. The production of sterility in *Drosophila melanogaster* by X-ray treatment. - "Amer.Naturalist", 1934, v.68, N 719, p.508-516.

M ü l l e r H.J. The production of mutations by X-rays. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1928, v.14, p. 714-726.

N a s s o n o v D.N. Über die Ursachen der reversiblen Gelatinierung des Zellkerns. - "Protoplasma", 1932, Bd.15, Hf. 2, S.239.

P a t t e r s o n I.T., M ü l l e r H. Are "progressive" mutations produced by X-rays? - "Genetics", 1930, v.15, N 6, p.495-577.

S c h u l t z J. Radiation and the study of mutation in animals - In: Biological effects of radiation (ed. by B.M.Duggar). NY, 1936, v.2, Ch. 39, p.1209-1261.

S t a d l e r L.J. Genetic effects of X-rays in maize. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1928, v.14, N 4, p.69-75.

S t a d l e r L.J. The comparison of ultraviolet and X-ray effects on mutation. - "Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.", 1940, v.1, p.168-178.

S t u b b e H. Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei *Antirrhinum majus*. - Z.ind. Abst. Vererbbl., 1930, Bd.1, Hf. 1-2, S.60-64.

S t u b b e H. Weitere Untersuchungen über Samenalter und Genstabilität bei *Antirrhinum majus*. - Z. ind. Abst. Vererbbl., 1935, Bd.2, Hf.3-4, S.533-537.

S t u r t e v a n t A.H. High mutation frequency induced by hybridization. - Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1939, v.25, N 7, p.308-311.

T i m o f e e f f - R e s s o v s k y N.W. Experimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. Beeinflussung der Erbanlage I durch Strahlung und andere Factoren. Dresden u. Leipzig, Verb. Th.S. I, 1937, 184 S.

T i m o f e e f f - R e s s o v s k y N.W., Z i m m e r M., D e l b r ü c k M. Über die Natur der Genmutationen und der Genstruktur. - Nachr. Ges. Wiss. Göttingen (Math. - Physik. Klasse, Fachgr. VI, Biol), N. F., 1935, Bd.1, N 13, S.189-245.

30 декабря 1946 г. на заседании Ученого совета Ленинградского университета состоялась защита диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук Михаилом Ефимовичем Лобашевым. Тема диссертации "О природе действия внешних условий на динамику мутационного процесса". В этой работе М.Е.Лобашев – один из первооткрывателей химического мутагенеза – сформулировал и экспериментально аргументировал физиологическую (паранекротическую) гипотезу мутационного процесса, основное содержание которой, по словам самого автора, "сводилось к тому, что как генные мутации, так и хромосомные перестройки являются следствием нетождественной репарации обратимо денатурированных структур хромосом. Предполагалось, что химические агенты и ионизирующая радиация наряду с необратимой денатурацией белков клетки вызывают также обратимую денатурацию. В последнем случае при репарации поврежденных хромосом мутации генов и перестройки возникают как нетождественные исходному состоянию реверсии. При этом предполагалось, что мутация гена есть не прямая реакция гена на применяемый агент, как это следовало из физической концепции мутации гена, а вторичная – лишь как следствие сложных физико-химических процессов в клетке".¹

Подчеркнем здесь, что М.Е.Лобашев не только указал на комплексность ("физиологичность") мутационного процесса, но представил разумный принцип возникновения мутаций – принцип нетождественной репарации. Он был, по-видимому, первым, кто употребил слово "репарация" в контексте со словом "мутация".

Данная, посмертная, публикация работы М.Е.Лобашева (1907–1971 гг.) представляет собой обзорно-теоретическую часть его докторской диссертации. Публикация предпринята в связи с тем, что опубликованная автором в 1947 г. статья², единственная на эту тему, не претендовала на ту детальную аргументацию, которая содержится в диссертации.

Выдвинутая автором гипотеза в настоящее время звучит как нельзя более современно и может служить универсальной общей теорией мутационного процесса. Основные ее положения в той или иной форме сегодня все чаще принимаются многими исследователями.³

Н.Н.Хромов-Борисов

¹ Л о б а ш е в М. Е. Генетика в Ленинградском университете. – В кн: Исследования по генетике. Вып. 3. Л., Изд-во Ленингр. ун-та, 1967, с.3–18.

² Л о б а ш е в М.Е. Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса. – Вестник Ленингр. ун-та, 1947, №8, с. 10–29.

³ Х р о м о в – Б о р и с о в Н. Н. Физиологическая теория мутационного процесса четверть века спустя. – Наст. сб., с. 16.