

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
РАДИОБИОЛОГИИ,  
РАДИОЭКОЛОГИИ  
И ЭВОЛЮЦИИ**

Труды конференции

**MODERN PROBLEMS  
OF RADIOBIOLOGY,  
RADIOECOLOGY  
AND EVOLUTION**

Proceedings



Joint Institute for Nuclear Research

MODERN PROBLEMS  
OF RADIOBIOLOGY, RADIOECOLOGY  
AND EVOLUTION

*Proceedings of the International Conference  
dedicated to the Centenary of the Birth  
of N. W. Fimofeeff-Ressovsky*

*Dubna, 6–9 September 2000*

Объединенный институт ядерных исследований



СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
РАДИОБИОЛОГИИ, РАДИОЭКОЛОГИИ  
И ЭВОЛЮЦИИ

*Труды Международной конференции,  
посвященной 100-летию со дня рождения  
Н. В. Тимофеева-Ресовского*

*Дубна, 6–9 сентября 2000 г.*

Дубна ОИЯИ 2001

УДК 577.391(042+091)  
ББК 28.071.2я434+28.081.28я434  
С56

Под общей редакцией **В. И. Корогодина**  
Составители: **В. Л. Корогодина, Н. И. Дубровина**

Использованы документы и фотографии из личных архивов  
*В. И. Иванова, В. И. Корогодина, Ц. М. Авакяна,  
П. Д. Усманова, М. А. Реформатской.*

Обложка *Ю. А. Туманова*

Edited by **V. I. Korogodin**  
Composed by **V. L. Korogodina, N. I. Dubrovina**

Documents and pictures are from the personal archives of  
*V. I. Ivanov, V. I. Korogodin, Ts. M. Avakian,  
P. D. Usmanov and M. A. Reformatskaya.*

Title page design by *Yu. A. Tumanov*

**Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и эволюции:** Тр.  
С56 Междунар. конф., посвященной 100-летию со дня рождения Н. В. Тимофеева-Ресовского / Под общ. ред. В. И. Корогодина; Сост.: В. Л. Корогодина, Н. И. Дубровина. — Дубна: ОИЯИ, 2001. — 493 с.; 23 с. фото.

ISBN 5-85165-673-5

Сборник включает статьи и доклады, представленные на международной конференции «Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и эволюции», посвященной 100-летию юбилею русского ученого Н. В. Тимофеева-Ресовского (Дубна, 6–9 сентября 2000 г.). Помимо оригинальных научных статей по генетике, радиобиологии, радиоэкологии, самоорганизации материи и эволюции, в книгу вошли воспоминания коллег, учеников, друзей Н. В. Тимофеева-Ресовского, а также документы, публикуемые впервые.

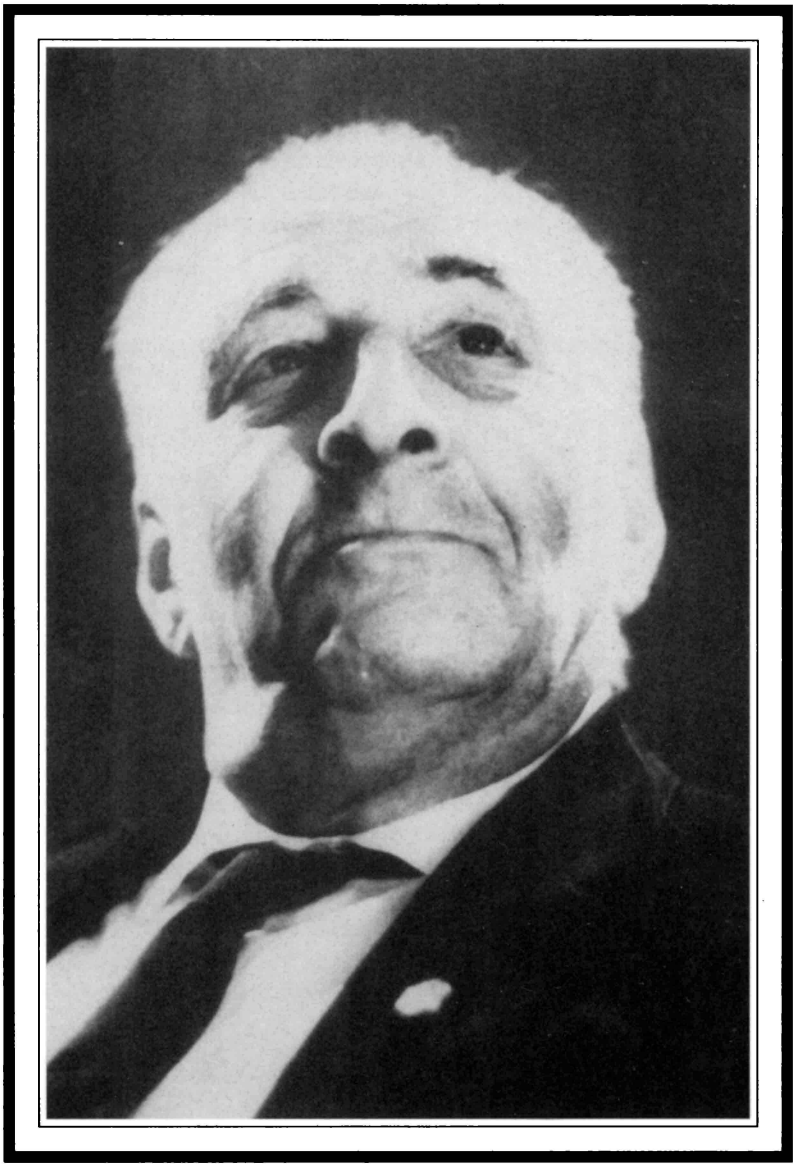
Книга содержит портреты Н. В. Тимофеева-Ресовского и фотографии, сделанные на конференции.

Издание представляет интерес для широкого круга читателей.

УДК 577.391(042+091)  
ББК 28.071.2я434+28.081.28я434

ISBN 5-85165-673-5

© Объединенный институт ядерных исследований, 2001



## **ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ**

Вавиловское общество генетиков и селекционеров (Россия)  
Генетическое общество Америки (США)  
Генетическое общество Армении  
Государственный научный центр РФ - Институт медико-биологических проблем РАН  
Медицинский радиологический научный центр РАМН (Россия)  
Международный союз радиэкологов  
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Россия)  
Научный совет по радиобиологическим проблемам РАН (Россия)  
Национальный киевский государственный университет им. Т.Шевченко (Украина)  
Общество генетиков и селекционеров (Белоруссия)  
Объединенный институт ядерных исследований  
Российское радиобиологическое общество  
Центр молекулярной медицины им. М.Дельбрюка (Германия)

### **Конференция поддержана**

ЮНЕСКО,  
Министерством промышленности, науки и технологий России,  
ИНТАС,  
Генетическим обществом Америки (США),  
Институтом «Открытое общество» России,  
еженедельной газетой «Поиск».

## **ORGANIZERS OF THE CONFERENCE**

Belorussian Society of Geneticists and Selectionists  
Genetics Society of America (USA)  
Genetics Society of Armenia  
International Union of Radioecology  
Joint Institute for Nuclear Research  
The Max-Delbrück Molecular Medicine Centre (Germany)  
Medical Radiological Scientific Centre, RAMS (Russia)  
The M.V. Lomonosov Moscow State University (Russia)  
Russian Radiobiological Society  
Scientific Committee on Radiobiological Problems, RAS (Russia)  
State Scientific Center RF - Institute of Medical and Biological Problems, RAS  
The Taras Shevchenko National Kiev State University (Ukraine)  
The N.I. Vavilov Society of Geneticists and Selectionists (Russia)

### **The conference is supported by**

UNESCO,  
Ministry of Industry, Science and Technologies (Russia),  
INTAS,  
Genetics Society of America (USA),  
Open Society Institute (Soros foundation, Russia),  
weekly newspaper «Poisk».

## **МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОМИТЕТ**

Ааркрог А. (Дания)  
Абель Х. (Германия)  
Аксенов В.Л. (ОИЯИ)  
Алексахин Р.М. (Россия)  
Бурлакова Е.Б. (Россия)  
Гантен Д. (Германия)  
Десмет Г. (Международный союз  
радиоэкологов)  
Дрейк Д. (США)  
Иманака Т. (Япония)  
Инге-Вечтомов С.Г. (Россия)  
Кадышевский В.Г. (ОИЯИ)  
Кидвел М. (США)

Климонтovich Ю.Л. (Россия)  
Кутлахмедов Ю.А. (Украина)  
Розанов А.Ю. (Россия)  
Сисакян А.Н. (ОИЯИ)  
Твердислов В.А. (Россия)  
Урбанек А. (Польша)  
Хотылева Л.В. (Белоруссия)  
Цыб А.Ф. (Россия)  
Чернавский Д.С. (Россия)  
Шевченко В.А. (Россия)  
Шестаков С.В. (Россия)  
Эбелинг В. (Германия)  
Ярмоненко С.П. (Россия)

## **КОМИТЕТ СОВЕТНИКОВ**

Авакян Ц.М. (Армения)  
Блюменфельд Л.А. (Россия)  
Бочков Н.П. (Россия)  
Воронцов Н.Н. (Россия)  
Газенко О.Г. (Россия)  
Глотов Н.В. (Россия)  
Горбушин Н.Г. (Россия)  
Иванов В.И. (Россия)  
Куликов Н.В. (Россия)  
Ляпунова Н.А. (Россия)  
Моисеев Н.Н. (Россия)

Петров Р.В. (Россия)  
Поликарпов Г.Г. (Украина)  
Реформатская М.А. (Россия)  
Саканян Е.С. (Россия)  
Тимофеев А.Н. (Россия)  
Тюрюканов А.Н. (Россия)  
Усманов П.Д. (Таджикистан)  
Шноль С.Э. (Россия)  
Яблоков А.В. (Россия)  
Ярилин А.А. (Россия)

## **ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ**

Сопредседатели	Корогодин В.И. Красавин Е.А.
Ученый секретарь	Корогодина В.Л.
Члены комитета	Кронштадтова И.В. Новикова В.К. Приезжев В.Б. Восканян К.Ш. Зюзиков Н.А.



## **INTERNATIONAL COMMITTEE**

Aarkrog A. (Denmark)  
Abel H. (Germany)  
Aksenov V.L. (JINR)  
Aleksakhin R.M. (Russia)  
Burlakova E.B. (Russia)  
Chernavsky D.S. (Russia)  
Desmet G. (International Union of  
Radioecology)  
Drake J.W. (USA)  
Ebeling W. (Germany)  
Ganten D. (Germany)  
Imanaka T. (Japan)  
Inge-Vechtomov S.G. (Russia)

Kadyshevsky V.G. (JINR)  
Khotyleva L.V. (Belarus)  
Kidwell M. (USA)  
Klimontovich Yu.L. (Russia)  
Kutlakhmedov Yu.A. (Ukraine)  
Rozanov A.Yu. (Russia)  
Shestakov S.V. (Russia)  
Shevchenko V.A. (Russia)  
Sissakian A.N. (JINR)  
Tsyb A.F. (Russia)  
Tverdislov V.A. (Russia)  
Urbanek A. (Poland)  
Yarmonenko S.P. (Russia)

## **ADVISORY COMMITTEE**

Avakyan Ts.M.(Armenia)  
Blyumenfeld L.A. (Russia)  
Bochkov N.P. (Russia)  
Gazenko O.G. (Russia)  
Glotov N.V. (Russia)  
Gorbushin N.G. (Russia)  
Ivanov V.I. (Russia)  
Kulikov N.V. (Russia)  
Lyapunova N.A. (Russia)  
Moiseev N.N. (Russia)  
Petrov R.V. (Russia)

Polikarpov G.G. (Ukraine)  
Reformatskaya M.A. (Russia)  
Sakanian E.S. (Russia)  
Shnoll S.E. (Russia)  
Timofeev A.N. (Russia)  
Tyuryukanov A.N. (Russia)  
Usmanov P.D. (Tajikistan)  
Vorontsov N.N. (Russia)  
Yablokov A.V. (Russia)  
Yarilin A.A. (Russia)

## **ORGANIZING COMMITTEE**

Co-Chairpersons      Korogodin V.I.  
   Krasavin E.A.

Scientific secretary    Korogodina V.L.

Members                Kronshtadtova I.V.  
   Novikova V.K.  
   Priezzhev V.B.  
   Voskanyan K.Sh.  
   Zyuzikov N.A.



## List of Anniversaries Established by UNESCO for Celebration in 2000–2001\*

*The General Conference,*

*Having considered document 30 C/18,*

1. *Decides* that in 2000–2001 UNESCO will be associated with the celebrations mentioned in paragraph 3(a) of 157 EX/Decision 9.6;

2. *Further decides* that:

- (a) any contribution by the Organization to these celebrations shall be financed under the Participation Programme, in accordance with the rules governing that programme;
- (b) that the list of anniversaries with whose celebration UNESCO will be associated in 2000–2001 is hereby closed:
  - (i) hundredth anniversary of the birth of Roberta Arlt;
  - (ii) hundredth anniversary of the birth of Leopoldo Marechal;
  - (iii) five hundredth anniversary of the discovery of Brazil;
  - (iv) two hundredth anniversary of the expedition of Alexander von Humboldt to Colombia;
  - (v) hundredth anniversary of the establishment of Agronomic Studies in Cuba;
  - (vi) hundredth anniversary of the birth of Antonio J. Quevedo;
  - (vii) eight hundredth anniversary of the birth of Nasir ad-Din Tusi;
  - (viii) hundred and fiftieth anniversary of the death of Amir Kabir Mirza Taghi Khan;
  - (ix) two thousandth anniversary of the founding of the city of Taraz;
  - (x) hundredth anniversary of the birth of Sabit Mukanovich Mukanov;
  - (xi) three thousandth anniversary of Osh;
  - (xii) hundredth anniversary of the birth of Kasym Tynystanov;
  - (xiii) two thousand five hundredth anniversary of the founding of the city of Termez;
  - (xiv) five hundred and forty-fifth anniversary of the birth of Kamal ad-Din Behzad;
  - (xv) two thousand seven hundredth anniversary of the creation of the Avesta;
  - (xvi) ninetieth anniversary of the birth of Mirzo Torsonzade;
  - (xvii) eightieth anniversary of the birth of Muhammad Asimov;
  - (xviii) nine hundred and sixtieth anniversary of the birth of Omar Khayyam;
  - (xix) hundredth anniversary of the birth of Somdet Phra Srinagarindra;
  - (xx) hundredth anniversary of the birth of Pridi Banomyong;
  - (xxi) nine hundred and ninetieth anniversary of the founding of the city of Thang Long-Hanoi;
  - (xxii) hundredth anniversary of the birth of Mohamed Abdel Wahab;
  - (xxiii) twelve hundredth anniversary of the founding of Bait al-Hikma;
  - (xxiv) two hundred and fiftieth anniversary of the death of Johann Sebastian Bach;

---

\*Resolution adopted on the report of Commission I at the 24th plenary meeting, on 16 November 1999.

- (xxv) hundredth anniversary of the death of Friedrich Wilhelm Nietzsche;
- (xxvi) one thousand seven hundredth anniversary of the adoption of Christianity as the State religion in Armenia;
- (xxvii) hundredth anniversary of the discovery of blood groups by Karl Landsteiner;
- (xxviii) six hundredth anniversary of the death of Evtimi of Tarnovo;
- (xxix) hundred and fiftieth anniversary of the birth of Ivan Vazov;
- (xxx) four hundredth anniversary of the birth of Pedro Calderón de La Barca;
- (xxxi) hundredth anniversary of the birth of Luis Buñuel;
- (xxxii) hundredth anniversary of the birth of Joaquín Rodrigo;
- (xxxiii) hundred and fiftieth anniversary of the birth of Sophia Kovalevskaya;
- (xxxiv) **hundredth anniversary of the birth of Nikolai Vladimirovich Timofeev-Ressovsky;**
- (xxxv) two hundredth anniversary of the birth of Vladimir Ivanovich Dal;
- (xxxvi) hundredth anniversary of the birth of Antoine de Saint-Exupéry;
- (xxxvii) three hundredth anniversary of the death of André Le Nôtre;
- (xxxviii) hundredth anniversary of the birth of André Malraux;
- (xxxix) hundredth anniversary of the death of Henri de Toulouse-Lautrec;
- (xl) one thousand two hundredth anniversary of the Carolingian Renaissance;
- (xli) fiftieth anniversary of the death of George Bernard Shaw;
- (xlii) four hundredth anniversary of the death of Giordano Bruno;
- (xliii) hundredth anniversary of the birth of Enrico Fermi;
- (xliv) hundredth anniversary of the birth of Salvatore Quasimodo;
- (xlv) hundredth anniversary of the death of Giuseppe Verdi;
- (xlvi) eight hundredth anniversary of the founding of the city of Riga;
- (xlvii) hundred and fiftieth anniversary of the birth of Mihail Eminescu;
- (xlviii) fiftieth anniversary of the death of Dinu Lipatti;
- (xlix) thousandth anniversary of the birth of Saint Maurus;
- (l) three hundredth anniversary of the death of Juraj Lani;
- (li) hundred and fiftieth anniversary of the birth and hundredth anniversary of the death of Zdenek Fibich;
- (lii) hundred and fiftieth anniversary of the birth of Tomáš Masaryk;
- (liii) seven hundredth anniversary of the publication of the Royal Code of Mines;
- (liv) two hundredth anniversary of the birth of Michailo Vasilievich Ostrogradsky;
- (lv) hundredth anniversary of the birth of Ivan S. Kozlovsky;
- (lvi) hundredth anniversary of the birth of Alexander Smakula;
- (lvii) hundredth anniversary of the birth of Margaret Mead;
- (lviii) hundredth anniversary of the birth of Amadou Hampaté Ba;
- (lviv) seventy-fifth anniversary of the announcement of the discovery of the Taung Skull, the first of Africa's ancient fossil hominid discoveries;

3. *Invites* the Executive Board to review the modalities and procedure to be followed for establishing the list of anniversaries.

## Содержание. Table of contents\*

### ПРИВЕТСТВЕННЫЕ АДРЕСА. WELCOME ADDRESSES

<i>Красавин Е.А.</i> , начальник ОРПИ ОИЯИ	19
<i>Сисакян А.Н.</i> , вице-директор ОИЯИ	20
<i>Sissakian A.</i> , Vice-Director of JINR	21
<i>Matsuura K.</i> , Director-General of UNESCO	22
<i>Петров Р.В.</i> , вице-президент РАН	24
<i>Petrov R.</i> , Vice-President of Russian Academy of Sciences	26
<i>Rinnert B.</i> , Councillor, Head of the Science Section, German Embassy in Moscow	28
<i>Саркисян Ф.Т.</i> , президент Национальной академии наук Армении	29
<i>Цыб А.Ф.</i> , директор Медицинского радиологического научного центра РАМН	30

### ГЕНЕТИКА. GENETICS

<i>Drake J.W.</i> Rates of spontaneous mutation: insights gained during the last decade	35
<i>Митрофанов Ю.А.</i> Реализация и восстановление повреждений хромосом	46
<i>Спитковский Д.М., Кузьмина И.В., Вейко Н.Н., Ермаков А.В., Ингель Ф.И., Макаренков А.С., Поспехова Н.И., Салимов А.Г., Талызина Т.А., Карпучин А.В.</i> Пространственная динамика хромосом в ядрах клеток эукариот, готовность к репарации двойных разрывов ДНК и мутационный процесс	54
<i>Belyakov O.V., Folkard M., Mothersill C., Prise K.M., Michael B.D.</i> Bystander effect and genomic instability. Challenging the classic paradigm of radiobiology	80
<i>Bogdanov Yu.F., Sosnikhina S.P., Smirnov V.G.</i> Phenogenetics of meiosis in rye, <i>Secale cereale</i> , and its application to human meiosis	91
<i>Zakharov I.K., Ivannikov A.V., Yurchenko N.N.</i> Mutational process and gene pool of natural populations of <i>Drosophila melanogaster</i>	100

### РАДИОБИОЛОГИЯ. RADIOBIOLOGY

<i>Tsyb A.F., Ivanov V.K., Gorsky A.I., Rastopchin Eu.M., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu., Pitkevich V.A., Vlasov O.K.</i> Radiation epidemiological studies in Russian National Medical and Dosimetric Registry with respect to Chernobyl accident: assessment of radiation risk of cancer and non-cancer diseases, 1986-1999	113
--	-----

\* Contents in English are on p. 490.

<i>Kiefer J.</i>		
	Radiation biology: glory of the past – chances and challenges of the future	130
<i>Ярмоненко С.П.</i>		
	Классицизм и кризис в радиобиологии	140
<i>Burlakova E.B.</i>		
	Analysis of factors modifying the risk from low-dose irradiation	153
<i>Ярилин А.А.</i>		
	Ионизирующая радиация и иммунный гомеостаз	165
<i>Abel H., Erzgräber G.</i>		
	Radiation risks and confusions	173
<i>Çotuk Ya.</i>		
	Inherited sterility for control of Egyptian cotton leaf worm ( <i>Spodoptera littoralis</i> bois)	178
<i>Гераськин С.А., Дикарев В.Г., Дикарева Н.С., Евсеева Т.И., Васильев Д.В., Нестеров Е.Б.</i>		
	Проблема оценки индуцированных низкодозовым облучением цитогенетических эффектов у растений	182
<i>Imanaka T., Koide H., Kobayashi K., Ebisawa T., Kawano S., Ogino K.</i>		
	Radiological consequences of the JCO criticality accident in Tokai-mura, Japan	191
<i>Осипова Л.П., Пономарева А.В., Щербов Б.Л., Сухоруков Ф.В., Страховенко В.Д., Куценогий К.П.</i>		
	Последствия радиационного воздействия в популяции тундровых ненцев Пуровского района ЯНАО	200
<i>Schmitz-Feuerhake I., Dannheim B., Heimers A., Schröder H.</i>		
	Chromosome aberration analysis in persons living in the vicinity of the Nuclear Power Plant Krümmel in Northern Germany	213
<i>Лавренчук Г.И., Серкиз Я.И., Дудченко Т.Н., Ряполова И.Ю.</i>		
	Радиогенные эффекты малых доз радиации у потомков облученных клеток	221
<i>Осипов А.Н., Иванник Б.П., Рябченко Н.И., Сытин В.Д.</i>		
	Однонитевые разрывы ДНК и ДНК-белковые сшивки в тимоцитах мышей при сочетанном воздействии Рb и g-излучения	233
<b>РАДИОЭКОЛОГИЯ. RADIOECOLOGY</b>		
<i>Desmet G.</i>		
	Radioecology: trends and future in the light of societal changes	241
<i>Aarkrog A., Trapeznikov A.V., Molchanova I.V., Yushkov P.I., Karavaeva E.N., Pozolotina V.N., Polikarpov G.G., Dahlgaard H., Nielsen S.P.</i>		
	Environmental radioactivity in the South Urals 1990-1997. An international study supported by INTAS, EC and National funding	252

<i>Кутлахмедов Ю.А., Корогодин В.И., Кутлахмедова-Вишнякова В.Ю., Ясковец И.</i>	Теория и модели радиоемкости экосистем в современной радиоэкологии	262
<i>Мамихин С.В.</i>	Прогнозирование динамики <sup>137</sup> Cs в лесных экосистемах	271
ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ. GENERAL BIOLOGY		
<i>Медников Б.М.</i>	Н.В.Тимофеев-Ресовский и аксиоматика теоретической биологии	283
САМООРГАНИЗАЦИЯ МАТЕРИИ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ SELF-ORGANIZATION OF MATTER. BIOLOGICAL EVOLUTION		
<i>Чернавский Д.С., Чернавская Н.М.</i>	Генерация ценной информации	297
<i>Гурия Г.Т.</i>	Судьба идей Н.В.Тимофеева-Ресовского об универсальной роли «принципа усилителя» в природе	313
<i>Urbanek A.</i>	Phenogenetics of Graptoloid colonies	326
<i>Zherikhin V.V.</i>	The current state of the theory of phylocoenogenesis	337
<i>Инге-Вечтомов С.Г.</i>	О принципе поливариантности матричных процессов	343
<i>Ратнер В.А.</i>	Лимитирующие факторы организации молекулярно-генетических систем управления. "коридор" эволюции и эволюционные приобретения широкого профиля	354
<i>Ратнер В.А.</i>	Самовоспроизведение ансамблей макромолекул: сравнительный анализ проблемы	364
<i>Sukhodolets V.V.</i>	The genetic theory of adaptive evolution	374
<i>Ю.Б.Вахтин</i>	Эволюция эндогенных эгоистичных элементов у эукариот: последствия для клетки, многоклеточного организма, популяции и биологического вида	380
<i>Altaisky M.V.</i>	What can biology bestow on quantum mechanics?	386

<i>Гребенер У.</i>	
К столетию со дня рождения Н.В.Тимофеева-Ресовского	397
<i>Gräbener U.</i>	
Speech committed to the centenary of the birth of N.W. Timofeeff-Ressovsky	401
<i>Ляпунова Н.А., Иванов В.И.</i>	
Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский (1900-1981). Краткая научная биография.	404
<u>Куликов Н.В.</u> , <i>Молчанова И.В., Караваева Е.Н.</i>	
Н.В.Тимофеев-Ресовский и радиоэкологические исследования на Урале	413
<i>Яблоков А.В.</i>	
Об Учителе	422
<i>Ganten D., Bielka H.</i>	
The scientific research of N.W. Timofeeff-Ressovsky in 1930-1945 and its tradition in Berlin-Buch	424
<i>Цыб А.Ф.</i>	
Об обнинском периоде деятельности Н.В.Тимофеева-Ресовского и его научной школе	432
<i>Алексахин Р.М.</i>	
Несколько слов о Н.В.Тимофееве-Ресовском – радиоэкологе	437
<i>Усманов П.Д.</i>	
Н.В.Тимофеев-Ресовский. Восток и Запад	440
<i>Елеонский В.М.</i>	
К истории эпитафия	451
<u>Тюрюканов А.Н.</u>	
О Николае Владимировиче Тимофееве-Ресовском	457
<i>Поликарпов Г.Г.</i>	
Штрихи воспоминаний о Николае Владимировиче Тимофееве-Ресовском	459
<i>Реформатская М.А.</i>	
Человек не только нашего века	466
<i>Авакян Ц.М.</i>	
Предисловие к письмам	475
Список лиц, награжденных памятной медалью им. Н.В. Тимофеева-Ресовского	
List of Persons Awarded with the Memorial N.W. Timofeeff-Ressovsky Medal	486
List of Participants	488
Table of contents	490

Нужно культивировать разные точки зрения,  
но не нужно проявлять звериной серьезности  
и отсутствия юмора прежде всего к самим себе.

*Н.В.Тимофеев-Ресовский. 1968*

Different points of view should be cultivated,  
and there is no room for bestial seriousness  
and lack of humour, primarily, to ourselves.

*N.W.Timofeeff-Ressovsky. 1968*



**ПРИВЕТСТВЕННЫЕ АДРЕСА**

**WELCOME ADDRESSES**

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие гости!

Позвольте мне открыть международную конференцию «Современные проблемы радиобиологии, радиозологии и эволюции», посвященную памяти выдающегося ученого Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского. Основатель многих новых направлений в биологической науке: генетике, радиобиологии, радиозологии, теории эволюции и биосферы, он на долгие годы предопределил стратегию развития этих направлений.

Решение Генеральной конференции ЮНЕСКО о включении юбилея Николая Владимировича в число памятных дат 2000 г. является признанием вклада этого ученого в мировую науку.

Научное наследие Николая Владимировича огромно и принадлежит всему мировому сообществу. Поэтому, действительно, именно в таком Международном Центре, каковым является Объединенный институт ядерных исследований, следовало организовать нашу конференцию. В этом центре на протяжении более 40 лет работают вместе ученые из многих стран мира. Николай Владимирович неоднократно бывал в Дубне, им высказывались идеи организации биофизических исследований на уникальных установках Института и эти идеи нашли реальное воплощение.

*Е.А.Красавин,  
начальник Отделения радиационных и  
радиобиологических исследований ОИЯИ*

Глубокоуважаемые коллеги — участники конференции, дорогие гости!

Мне доставляет большое удовольствие от имени дирекции приветствовать вас в Объединенном институте ядерных исследований на конференции, посвященной 100-летнему юбилею крупнейшего ученого Н.В.Тимофеева-Ресовского.

Жизнь Николая Владимировича, как и многих других выдающихся творческих личностей, представителей российской интеллигенции прошедшего столетия, — это яркий пример беззаветного служения науке. Ученик замечательных ученых-биологов Н.К. Кольцова и С.С. Четверикова, он продолжил традиции учителей и создал свою научную школу. Н.В.Тимофеев-Ресовский — один из основателей теории биосферы и теории микроэволюции, радиационной генетики, радиобиологии, радиэкологии. Вместе со своими коллегами он разработал основы методов биологической дезактивации радиоактивно загрязненных территорий.

Близкий друг и коллега Н.Бора, Т.Моргана, Г.Мёллера, М.Дельбрюка, Б.Л.Астаурова, А.А.Ляпунова, он всегда исповедовал принцип «наука должна быть интернациональной». Нам, ученым Объединенного института ядерных исследований, Николай Владимирович хорошо знаком по его участию в школах по биологической тематике, проводившихся в Дубне, по большому влиянию, которое он оказал на развитие радиобиологического направления в институте. Мне лично, воспитанному в семье биохимиков, довелось еще в ранние годы узнать о Тимофееве-Ресовском как о яркой личности, крупном ученом.

Н.В.Тимофеев-Ресовский состоял членом ряда иностранных академий и научных обществ, был награжден престижными международными премиями.

Его выдающийся вклад в науку отмечен ЮНЕСКО, которая включила отмечаемый нами сегодня юбилей в список знаменательных дат года.

Конференции, семинары и школы, посвященные столетию со дня рождения Николая Владимировича, прошли в 2000 году в различных странах. Наш международный центр на этом юбилее собрал представителей различных стран, многие из которых — страны-участницы ОИЯИ.

Еще раз сердечно приветствую вас и желаю успешного проведения конференции!

*А.Н. Сисакян,  
вице-директор Объединенного института ядерных исследований*

Dear colleagues – the Conference participants and guests,

On behalf of the JINR Directorate I am greatly pleased to greet you in the Joint Institute for Nuclear Research where the Conference dedicated to the centenary of the birth of a prominent scientist Nikolai Timofeeff-Ressovsky takes place.

The life of N. Timofeeff-Ressovsky, like of many other outstanding personalities of the Russian intelligentsia of the last century, is a bright example of the wholehearted service to science. Being a pupil of the great scientists-biologists N. Koltsov and S. Chetverikov, he kept the traditions of his teachers and established new scientific schools in genetics, radiobiology, radioecology, theory of evolution and biosphere.

JINR scientists can well remember Nikolai Wladimirovich as a participant of schools on biological topics held in Dubna as he was a scientist who influenced greatly the development of radiobiological research at JINR. I learnt about this outstanding person and prominent scientist in my early years in childhood since I was born and brought up to a family of biochemists.

N. Timofeeff-Ressovsky was a close friend and a colleague of N. Bohr, T. Morgan, H. Müller, M. Delbrück, B. Astaurov, A. Lyapunov. He always believed in the postulate that «science should be international». N. Timofeeff-Ressovsky is one of the founders of the biosphere theory, the theory of microevolution, radiation genetics, radiobiology and radioecology. Together with his colleagues he worked out the basic methods of biological rectification of territories contaminated with radioactivity.

N. Timofeeff-Ressovsky was a member of various foreign Academies and scientific societies, he was awarded with prestigious international prizes.

In the year 2000, conferences, seminars and schools dedicated to the centenary of N. Timofeeff-Ressovsky were held in different countries. It is not by accident that the place for this conference has been chosen. The international centre – the Joint Institute for Nuclear Research – has hosted for the jubilee event representatives from different countries, many of which are the JINR Member-States.

The outstanding contribution of Nikolai Wladimirovich to science is marked by UNESCO and the date of the jubilee has been included by the Organization into the list of prominent events of the year.

I would like once again to salute you and wish the Conference every success!

*A. Sissakian,  
Vice-Director of the Joint Institute for Nuclear Research*

## **To the Participants of the Jubilee Events Dedicated to the Centenary of N.W. Timofeeff-Ressovsky**

It is great pleasure for me to greet the scientific community on the Jubilee date of the centenary of an outstanding Russian scientist N.W. Timofeeff-Ressovsky!

The life of N.W. Timofeeff-Ressovsky is a reflection of the lives of bright personalities from the circle of the “Russian intelligentsia” of the passing century. Timofeeff-Ressovsky witnessed all main events of the XXth century, and he always created an atmosphere of openness around him, which never depended on time or place where he was at the moment. His life fully reflected his principle “Science must be international”. He was a close friend and a scientific partner to N. Bohr, T. Morgan, H. Müller, M. Delbrück, B. Astaurov, A. Lyapunov and others.

N.W. Timofeeff-Ressovsky is a well-known geneticist, radiobiologist and evolutionist. He is one of the founders of the theory of biosphere. He created a complete theory of microevolution – the origin of new biological species, introduced a method of biological decontamination of radioactively polluted territories and water reservoirs. From the end of the 30s and to the last day of his life his main interests were in the substance and energy cycle in biosphere and its elementary departments biogeocenoses. By the early 80s he had developed an integral system of concepts on the types of radioisotope cycles in biogeocenoses, on their selective accumulation in organisms and on the migration along trophic chains in communities of organisms.

Nikolai Wladimirovich Timofeeff-Ressovsky, as a scholar of the Russian biological school of N.K. Koltsov and S.S. Chetverikov, continued the traditions and established new schools in genetics, radiobiology, radioecology, evolution and the theory of biosphere.

N.W. Timofeeff-Ressovsky was a member of a number of academies and societies. He was awarded with the Spallanzani Medal (Italy) and with the Darwin (Germany), Mendel (Czechoslovakia) and Kimber (USA) Prizes.

In 2000 many countries, cities, universities and institutions hold conferences, seminars, and schools for young scientists, dedicated to the centenary of N.W. Timofeeff-Ressovsky. The Joint Institute for Nuclear Research, an international scientific organization, united in Dubna the celebration events from different countries under the title of the Conference

“Modern Problems of Radiobiology, Radioecology and Evolution”, dedicated to the 100th jubilee of N.W. Timofeeff-Ressovsky.

UNESCO has included the centenary of N. Timofeeff-Ressovsky in the list of dates celebrated in 2000-2001, to mark the contribution of N. Timofeeff-Ressovsky into Science.

UNESCO is an international organization established to promote peace and international stability through co-operation between states in the field of education, science and culture.

I address you with words of a hearty greeting and wish every success to the Conference.

*Koichiro Matsuura,  
Director-General of UNESCO*

## **В связи с юбилеем выдающегося русского ученого Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского**

Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский родился в 1900 году в Москве и свою научную деятельность начал в 20-е годы под руководством Н.К.Кольцова и С.С.Четверикова. В эти годы он вместе со своими молодыми коллегами и друзьями полностью воспринял и стал развивать идеи и традиции русской школы биологов, в которой и зародилась русская генетика.

В 1925 году Н.В.Тимофеев-Ресовский уехал по приглашению директора немецкого Института исследования мозга профессора О.Фогта и рекомендации Н.К.Кольцова и Н.А.Семашко в Германию. Обстоятельства сложились так, что он провел в Германии двадцать лет. Вместе с научными идеями он привез туда стиль жизни, работы, общения, принятый в московском содружестве биологов. В эти годы он, совместно со своими коллегами, прежде всего с М.Дельбрюком и К.Циммером, заложил основы радиационной генетики и молекулярной биологии. Его друзьями и коллегами были крупнейшие генетики, физики, химики Европы и Америки.

После войны он вернулся в СССР, но, как и большинство желавших тогда возвращения, в качестве арестанта. Лишь хрущевская оттепель дала ему возможность относительно свободной научной работы на Южном Урале; там Николай Владимирович возглавил пионерские исследования по биологическому действию радионуклидов и их миграции в экосистемах. Тимофеев-Ресовский, как и прежде, собирал вокруг себя молодых ученых. особенно плодотворным было общение на биостанции Миассово. Сюда, в Ильменский заповедник, к нему ехали изучать генетику сотни молодых исследователей, обделенных этими знаниями в период лысенковщины.

В середине 60-х годов по приглашению Министерства здравоохранения он переехал в Институт медицинской радиологии в подмосковный Обнинск, где прожил до конца своих дней. Снова творчество, воспитание молодых ученых, медицинских генетиков, радиобиологов, экологов. Много выступлений и лекций в Москве и других городах страны.

В течение своей долгой творческой жизни Тимофеев-Ресовский работал в разных областях биологии: в фундаментальной и радиационной генетике и общей

радиобиологии, биогеоценологии и теории эволюции. С его именем связаны принцип попадания и мишени, принцип усилителя, теория мутаций, основы микроэволюции, основы радиационной биогеоценологии и ряд других сейчас широко известных направлений.

Учениками и последователями Николая Владимировича на Урале, в Москве, Обнинске, Дубне, на Украине, в Армении и других местах проведены и выполняются в настоящее время исследования действия радиации на микроорганизмы, растения и животных. Эти работы легли в основу контрмер, применяемых после радиационной аварии на Южном Урале и после Чернобыльской катастрофы.

100-летний юбилей Н.В.Тимофеева-Ресовского включен в список знаменательных дат, поддерживаемых ЮНЕСКО. Международный Объединенный институт ядерных исследований организовал в Дубне празднование юбилея ученого, чье кредо было: «Наука должна быть интернациональной». К этому необходимо добавить: героями науки гордится их Родина.

Российская академия наук приняла участие в организации дубненского юбилея и приветствует всех его участников.

*Р.В. Петров,  
вице-президент Российской академии наук*



## **On the Occasion of the Centenary of the Prominent Russian Scientist**

### **Nikolai Timofeeff-Ressovsky**

Nikolai Timofeeff-Ressovsky was born in 1900 in Moscow and began his scientific work in the 1920s under the guidance of Academician N. Koltsov and Corresponding Member of the AS USSR S. Chetverikov. In those years he and his young colleagues realized and started developing ideas and traditions of the Russian biological school which gave rise to the school of Russian geneticists.

In 1925 N. Timofeeff-Ressovsky left for Germany, on the invitation of the Director of the Brain Institute Professor O. Vogt and recommendation of Academician N. Koltsov. The circumstances turned out to keep him for twenty years in Germany. Staying abroad, he managed to preserve the Moscovite style of life, work and friendly parties. At that time, together with M. Delbrück and K. Zimmer, he formulated the basis for radiation genetics and molecular biology. Greatest geneticists, physicists and chemists of Europe and America became his friends.

After the war he returned to the USSR. He was arrested like many other people who returned home from emigration on their own free will. The Khrushchev «warming» made it possible for him to work in the South Urals; there Nikolai Wladimirovich led pioneer research on biological action of radionuclides and their migration in ecosystems. Timofeeff-Ressovsky collected young scientists in his group. Seminars at the biostation in Miassovo were most effective for research. People went there – to the Ilmen reserve zone – to study genetics. They were hundreds of young scientists who had not been able to obtain the knowledge at the time of Lysenko's influence on the biological sciences.

In the mid-60s Timofeeff-Ressovsky moved to Obninsk after the invitation of the Public Health Ministry and worked at the Institute of Medical Radiology till his last days. Again his life was full of creative work, teaching young scientists, medical geneticists, radiobiologists and ecologists. He gave a lot of lectures in Moscow and other cities of the country.

During his long creative life Timofeeff-Ressovsky took part in research of fundamental and radiation genetics and general radiobiology, biogeocenology and the theory

of evolution. His name is connected to the «hit-target» concept, amplifier principle, mutation theory, basic ideas in microevolution, radiation biogeocenology and a number of other well-known today approaches.

Pupils of Nikolai Wladimirovich in the Urals, Moscow, Obninsk, Dubna, in the Ukraine, Armenia and other places conduct research in low-dose action on microorganisms, plants and animals. The results of these studies lay the basis for the countermeasures applied in the South Urals and Chernobyl after the nuclear accidents.

The centenary of N. Timofeeff-Ressovsky has been included into the list of outstanding dates supported by UNESCO. The international Joint Institute for Nuclear Research has organized in Dubna the jubilee celebration of the birthday of a scientist whose credo was: «Science should be international». It is necessary to add here: «Motherland is proud of its heroes».

The Russian Academy of Sciences took part in the jubilee organization in Dubna and greets all the participants of the Conference.

*R. Petrov,*  
*Vice-President of the Russian Academy of Sciences*



**Botschaft**  
**der Bundesrepublik Deutschland**  
Embassy of the  
Federal Republic of Germany  
**M o s c o w**  
Dr. Bernd Rinnert  
Head of the Science Section

Mr. President, esteemed Academicians, ladies and gentlemen,  
it is my honour as well as my pleasure to take part in this outstanding International Conference „Modern Problems of Radiobiology, Radioecology and Evolution“ devoted to the centenary of the famous Russian scientist Nikolai Wladimirowich Timofeeff-Ressovsky.

Being the new head of the science section at the German embassy in Moscow I am particularly honoured that I was invited to address this high-ranking audience. You might ask why a German diplomat talks about a famous Russian scientist. The answer is quite simple: N.W. Timofeeff-Ressovsky is the most outstanding example of close cooperation between Russian and German scientists, in good times as well as in bad times. N.W. Timofeeff-Ressovsky and his wife Elena left for Germany in 1925. From 1930 until 1945 N.W. Timofeeff-Ressovsky worked very successfully together with Max Delbrück in the Brain Research Institute in Berlin-Buch, where he developed his „genetic engineering“ which played a significant role in the development of gene technology.

But he did not only live on the bright side of scientific research, on the contrary: His son Dmitrij was arrested by the „Gestapo“ in 1943 and died in the Mauthausen concentration camp in 1945. N.W. Timofeeff-Ressovsky himself was arrested by Soviet authorities, deported to Moscow in September 1945, sentenced to ten years' imprisonment. First he suffered in one of Stalin's concentration camps in Karaganda. After his transfer to a secret scientific laboratory in the South Urals he had the opportunity to work with prominent German physicists, taken war prisoners.

Today especially German scientists honour a man who was not only outstanding as a scientist but has lived Russian-German cooperation and promoted understanding even when he and his family suffered terribly during and after the Second World War. I do sincerely hope that his spirit of dedication and close international scientific cooperation will live on.

I wish you success for the conference and all the best personally.

Thank you once again.

*Dr. Bernd Rinnert,*  
*Councillor, Head of the Science Section*  
*German Embassy, Moscow*

**Директору Объединенного института ядерных исследований  
академику Кадышевскому В.Г.**

Дорогой Владимир Георгиевич, уважаемые коллеги, друзья!

От имени Национальной академии наук и научной общественности Армении сердечно приветствую участников конференции и желаю вам успеха.

Вместе с мировой научной общественностью знаменательную дату в истории науки — столетие со дня рождения выдающегося биолога XX века Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского отмечают наша академия и многие учреждения республики.

С именем Тимофеева-Ресовского связано становление и развитие основополагающих направлений генетики, радиобиологии, экологии и других отраслей науки. Но мы чествуем сегодня не только великого ученого, но и великого гражданина и патриота, человека с большой буквы, исключительно преданного истине и делу, которому он отдал свою светлую жизнь, несмотря на все перенесенные невзгоды и тяготы.

Николай Владимирович искренне любил Армению, ее историю и культуру. Он олицетворял великую дружбу Армении с Россией, с русским народом и внес существенный вклад в развитие науки и подготовку специалистов в нашей республике. Он вырастил целую плеяду ученых-армян, которые и ныне успешно работают в Армении и многих других странах. Каждый его приезд к нам становился крупным событием и настоящим праздником для научной общественности республики. Чествуя Н.В. Тимофеева-Ресовского, мы отдаем также дань глубокой признательности и уважения многим выдающимся российским ученым, которые так много сделали для развития науки в Армении.

Позвольте еще раз искренне приветствовать участников конференции и пожелать больших успехов в ее работе.

*Ф.Т. Саркисян,  
президент Национальной академии наук Армении*

## К 100-летию со дня рождения Н.В. Тимофеева-Ресовского

Завтра, седьмого сентября (по старому летоисчислению) исполняется 100 лет со дня рождения великого русского ученого-естествоиспытателя и генетика Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского. Этот юбилей включен ЮНЕСКО в список знаменательных дат 2000 года и широко отмечается во всем научном мире. Многие исследования Николая Владимировича оказали существенное влияние на развитие современной биологии и медицины в целом. Он гордился служением своих предков отечеству и сохранил в себе их вольнолюбивый дух, изобретательность и мужество.

Он объездил почти весь мир и завершил свой земной путь в 1981 году в городе Обнинске, ставшем не так давно первым в России наукоградом.

Н.В. Тимофеев-Ресовский уже в конце 30-х годов понял значение радиации как инструмента изучения биологических закономерностей. Он сформулировал теорию мишени и принцип попадания. Суть этой теории состоит в том, что в клетках есть места («мишени»), особо чувствительные к квантам излучения, попадание которых в эти мишени приводит к мутациям. Эта концепция послужила началом развития современной радиобиологии.

К изучению влияния радиации на живой организм Николай Владимирович вернулся во время своего вынужденного пребывания на Урале. Вместе с женой Еленой Александровной он сделал поразительные экспериментальные работы по накоплению радиоактивных изотопов в биосистемах, которые послужили основой для развития нового научного направления в радиационной биогеоценологии. Тимофеевы-Ресовские фактически сформулировали основу биологической защиты от радиоактивных загрязнений, определив коэффициенты распределения изотопов между биологическими объектами и окружающей средой. Эти расчеты сейчас широко используются на практике, в частности для устранения отдаленных последствий Чернобыльской катастрофы, а также для очистки озер и водоемов в промышленных масштабах.

За 20 лет работы за рубежом Тимофеев-Ресовский приобрел научные связи со многими выдающимися учеными того времени. Среди них Н.Бор, М.Планк, Э.Шредингер, Т.Морган, Г.Меллер, В.Гейзенберг, П.Иордан и др. К нему приезжали в

Берлин-Бух во время заграничных командировок крупнейшие отечественные ученые Н.И.Вавилов и В.И.Вернадский.

Из молодых его тогдашних друзей следует назвать физиков М.Дельбрюка и К.Циммера, которых он «переманил» в биологию. С ними Николай Владимирович опубликовал в 1935 году большую работу «О природе генных мутаций и структуре гена», ставшую предтечей современной молекулярной биологии. Исследования в этой области необходимо отметить особо, так как в них, по сути дела, Тимофеев-Ресовскому удалось определить размер гена, используя тот же подход, который Резерфорд применил для определения размеров атомного ядра.

В самых первых своих работах Тимофеев-Ресовский ввел два понятия, ставшие потом неотъемлемой частью классической генетики: пенетрантность и экспрессивность. Еще более важной стала формулировка принципа усилителя в биологии. Затем изучение мутаций, работы в области биогеоценологии, постановка проблемы «биосфера и человечество» и многие другие работы.

Любимое высказывание Н.В.Тимофеева-Ресовского: «Главное в жизни и науке — отличать существенное от несущественного». Эти слова запечатлены на его именной медали, которая была учреждена ученым советом Медико-радиологического научного центра РАМН в связи с его 90-летием в 1990 году. Ее сегодня удостоены около 40 отечественных и зарубежных ученых за выдающийся вклад в мировую науку. В их числе Ш.Пейру (Швейцария), Р.Ромпе (Германия), И.Шигемацу (Япония), Э.И.Гамильтон (Великобритания), А.Ааркрог (Дания) и др. Эта почетная награда присуждена также крупнейшим отечественным ученым Г.А.Зедгенидзе, В.И.Иванову, А.В.Яблокову, О.Г.Газенко, Г.Г.Поликарпову, Г.Д.Байсоголову, А.В.Севаньяеву, В.И.Корогодину и А.А.Ярилину. В сентябре этот список пополняют еще пять известных ученых. Среди них директор Центра молекулярной медицины им. Макса Дельбрюка в Берлин-Бухе профессор Д.Гантен, руководитель лаборатории молекулярной генетики Д. Дрейк и др.

Сам Н.В.Тимофеев-Ресовский являлся членом многих национальных академий, обществ и ассоциаций. Дорогой наградой для него была Дарвиновская медаль, присужденная в 1959 году в Германии. Достижения ученых-генетиков отмечаются этой медалью один раз в 10 лет. В 1969 году за выдающийся вклад в радиационную

генетику Николай Владимирович был награжден Кимберовской медалью США — высшей наградой для генетиков.

Им создана большая научная школа, которая до сих пор плодотворно работает в различных областях науки. Он завещал своим многочисленным ученикам никогда не терять чувства юмора, достоинства, оптимизма, что и подтверждает рисунок сотрудника нашего института, на котором Николай Владимирович саморучно написал: «Это я» — и подписался.

100-летие со дня рождения выдающегося русского ученого торжественно празднуется в нынешнем году в Германии, Белоруссии, Армении и в Украине. Но наиболее широко этот юбилей отмечается в России. Нынешняя международная конференция «Современные проблемы радиобиологии, радиэкологии и эволюции» проходит под эгидой ЮНЕСКО. В Обнинске 20–21 сентября состоится научная конференция на тему «Биосфера и человечество». Такие же конференции прошли или еще будут проходить на Урале, в Москве, Ереване, Минске и других городах. На конференциях обсуждаются актуальные проблемы, решением которых занимаются талантливые ученики и последователи Н.В. Тимофеева-Ресовского.

*А.Ф. Цыб,  
директор Медицинского радиологического научного центра РАМН*

ГЕНЕТИКА

GENETICS



# **RATES OF SPONTANEOUS MUTATION: INSIGHTS GAINED DURING THE LAST DECADE**

*John W. Drake*

Laboratory of Molecular Genetics, National Institute of Environmental Health Sciences,  
Research Triangle Park, North Carolina 27709-2233, USA  
drake@niehs.nih.gov

Nikolai Timoféeff-Ressovsky understood the need for explicit theory and quantitation in biology. His adventures with Karl Zimmer and Max Delbrück and the somewhat romantic portrayal of those ideas by Erwin Schrödinger contributed notably to the development of population genetics and led to the modern theory of mutation. A central mystery in Timoféeff's time was the size, composition and stability of the gene, which he probed by the methods of radiation mutagenesis. A subsequent central mystery has been whether order may underlie the apparent chaos of rates of spontaneous mutation. Although the first hints of order appeared in the late 1960s, the robustness of certain formulations of mutation rates did not become apparent until the 1990s. It is now clear that each of four major groups of organisms has its own characteristic rate of spontaneous mutation. These rates and their impacts will be outlined here.

Natural selection acts on mutations arising throughout the genome. Therefore, the most interesting rates are the genomic rates. These are obtained by measuring the frequency of a mutant phenotype, converting it to a primary mutation rate, relating this rate to a mutational target of defined size, calculating the rate per average base, and then scaling up to a rate per genome,  $\mu_g$ . However, many base-pair substitutions (BPSs) fail to produce a scorable phenotype, even though they may be efficiently removed by natural selection on evolutionary time scales. Therefore, primary mutation rates must be adjusted for missed mutations. One simple way to do this is to obtain a mutational spectrum, ignore all the missense mutations (BPSs producing amino-acid substitutions), identify the chain-terminating BPSs (those producing mRNAs bearing internal UAA, UAG, UGA, or equivalent stop codons), multiply these by 64/3 or some other appropriate scalar that

reflects average base composition and codon usage, and add that number of mutations to the non-BPSs.

Riboviruses (RNA viruses without a DNA phase) are among the simplest organisms. They are also genetically the least stable. This instability was surmised by early workers in RNA-virus genetics in the late 1950s because of failures to obtain stable genetic markers. Cellular and phage mutants typically exhibited revertant frequencies below  $10^{-6}$ , whereas revertant frequencies in RNA viruses were 100-fold to 1000-fold greater. (Apparently stable mutants were later found to contain two or more mutations, each required for the mutant phenotype.) Only very recently has a robust theory been devised to characterize the relationships among riboviral mutant frequencies, population histories, and mutation rates [1]. The theory is exceedingly simple. A ribovirus enters a cell, its RNA is copied repeatedly into strands of the complementary sequence, these strands are in turn copied repeatedly into strands of the same sequence as that of the infecting particle, and these final strands are packaged and released as virus particles. This is the “stamping machine” model long ago considered and rejected for phage T2 [2], and its topology is independent of the process of gene expression. In any round of replication, the mutation rate  $\mu$  and the mutant frequency  $f$  have the same value, so that  $f = \mu$ . There are two such rounds of infection in a single infective cycle, and under the simplifying assumption that the mutation rate is the same in both rounds, the two frequencies are simply additive:  $f = 2\mu$  per cycle. Over  $c$  consecutive cycles (as when growing a stock),  $f = 2c\mu$ .

The devil is in the data. The theory is applicable only when selection is insignificant and when the mutation is promptly expressed (that is, when there is little or no phenotypic masking, the viral equivalent of phenotypic lag in cellular systems). Growth must not have continued so long that the population is replaced by adaptive variants, a problem with riboviruses because of their high mutation rates and large population sizes. Even when the few available data that meet these criteria are discovered, a severe problem remains: to date, otherwise suitable mutant frequencies in riboviruses score only one or a few base pairs. It is well known that the mutation rates of different bases or base pairs in a gene vary hugely. Thus, a collection of small mutational targets will display much more variability than a collection of large mutational targets.

Table 1.  
Rates of spontaneous mutation  
per genome replication in riboviruses

Virus	$\mu_g$
Poliovirus	0.13
Poliovirus	0.18
Poliovirus	0.18
Rhinovirus	0.67
Poliovirus	0.76
Poliovirus	0.88
Measles virus	1.00
Vesicular stomatitis virus	1.07
Vesicular stomatitis virus	1.15
Median	0.76

Data are from [1].  $\mu_g$  = mutations per chromosome per replication.

The useful results appear in Table 1. These rates vary by about ninefold, which is at least the amount of variation to be expected in a random sample of nine sites in a gene made of DNA. It is therefore reasonable to assume, for the time being, that the typical mutation rate for a ribovirus is about 0.76 per genome replication or 1.5 per infection cycle. (For such a distribution, the median is a better estimator than the mean.) This is a huge rate when one considers that riboviral genomes are compact, and that even synonymous codon changes may be deleterious because of the large role in gene expression played by RNA secondary structure. Indeed, just a tickle of mutagen, sufficient to increase the mutation rate by only a little over twofold, suffices to extinguish the population [3].

Mutator mutations increase the mutation rate, sometimes generally and sometimes only along very specific pathways such as A:T  $\rightarrow$  C:G. Mutator mutations usually either disable a

genomic repair function or reduce the accuracy of a replicative polymerase. Because of their very high mutation rates and great sensitivity to mutagens, ribovirus mutator mutations are expected to be weak (in order to survive to be seen in the first place) and to be under strong negative selection (because most of their progeny will bear new deleterious mutations that are expressed fully and immediately). On the other hand, the viral RNA-dependent RNA polymerase (the viral replicase) makes up a substantial fraction of the genome wherein mutator mutations might arise. Therefore, many mutations in ribovirus populations may arise in a minority of genomes carrying mutator mutations. These genomes are doomed whatever the nature of the scored mutations. Alternatively, when a mutator replicase arises during the course of infection and is expressed immediately, it may act in *trans* on non-mutator genomes. In either case, the standard rate may overestimate the rate of the majority of non-mutator genomes, but by a factor as yet unmeasured.

The next group of organisms with a characteristic mutation rate is the retroelements, including several animal retroviruses and a yeast retrotransposon. Mutations are usually scored in these organisms after a single cycle from DNA element to DNA element. This cycle consists of three rounds of replication, namely transcription by the cellular RNA polymerase followed by reverse transcription to single-stranded DNA and conversion to double-stranded DNA, both of the two final replications being conducted by the viral reverse transcriptase. Although it seems unlikely that all three steps have the same accuracy, it is not yet possible to measure differences among them reliably. Therefore, the average mutation rate per genome replication is estimated by dividing the mutant frequency per cycle by 3. The data accumulated by late 1997 were tabulated in [4] and are shown in Table 2.

Here the median rate is five times lower than for riboviruses. That this ratio is probably accurate is indicated by experiments showing that about 13-fold mutagenesis is required to extinguish a spleen necrosis virus population [5]:  $13/2.5 = 5.2$ ,  $0.76/0.15 = 5.1$ . Although this spontaneous mutation rate is still very high, it may allow mutators to make a greater impact before extinguishing a population. That such may be the case is suggested, albeit weakly, by the fact that the mutational target sizes underlying the above values are quite large, 288–173,043, so that the observed 14-fold variation in rate may reflect stochastic aspects of mutator action. Alternatively, the retroelements may simply vary considerably in intrinsic mutation rate. These are experimentally distinguishable possibilities.

Table 2 .  
Rates of spontaneous mutation per  
genome replication in retroelements

Retroelement	$\mu_g$
Bovine leukemia virus	0.03
Spleen necrosis virus	0.04
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> Ty1	0.11
HIV-1	0.19
Murine leukemia virus	0.26
Rous sarcoma virus	0.43
Median	0.15

Data are from [4].

The accuracies of several reverse transcriptases have been measured *in vitro*, and conclusions have sometimes been drawn about the corresponding mutation rates *in vivo*. Such extrapolation is probably dangerous, because at least one study has shown that an error rate can be substantially lower *in vivo* than *in vitro* [6,7].

The group of organisms with the best characterized and least variable  $\mu_g$  is the DNA-based microbes. Their rates were most recently compiled by Drake et al. [4]. These rates are based on large mutational targets and excellent measurement systems. The rates, together with the genome size ( $G$ ) and the rate per average base pair ( $\mu_b$ ), are summarized in Table 3.  $\mu_g$  varies very little, while  $G$  and  $\mu_b$  vary inversely by roughly 8000-fold. These data are usually taken to mean that mutation rates can evolve to finely tuned values, although why the particular value of about 1/300 is preferred, and by such diverse organisms, remains mysterious.

Table 3.

Rates of spontaneous mutation per genome replication in DNA-based microbes

Organism	$G$	$\mu_b$	$\mu_g$
Bacteriophage M13	$6.4 \times 10^3$	$7.2 \times 10^{-7}$	0.0046
Bacteriophage $\square$	$4.9 \times 10^4$	$7.7 \times 10^{-8}$	0.0038
Bacteriophages T2 and T4	$1.7 \times 10^5$	$2.4 \times 10^{-8}$	0.0040
<i>Escherichia coli</i>	$4.6 \times 10^6$	$5.4 \times 10^{-10}$	0.0025
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	$1.2 \times 10^7$	$2.2 \times 10^{-10}$	0.0027
<i>Neurospora crassa</i>	$4.2 \times 10^7$	$7.2 \times 10^{-11}$	0.0030
Mean			0.0034

Data are from [4].  $G$  = genome size in bases or base pairs.

$\mu_b$  = mutations per average base per replication.

Because mutation rates in DNA-based microbes are much less than 1, even strong mutator mutations can be propagated. Such mutators have taught us a great deal about fidelity mechanisms. Recently, it has also become clear that such mutators can be important in nature. In experimental systems, mutators can win adaptive races if the product of their prevalence and their mutation rate exceeds the corresponding product for the wild-type [8]. However, a mutator is at a selective disadvantage in a constant environment and slowly accumulates mutations that reduce its mutation rate [9]. Theory predicts [10,11] and observation confirms (most recently [12]) that mutators often win adaptive races among bacteria entering new niches. However, the mutator bears a strong selective disadvantage if it remains in a less variable environment, and its later fate is likely to be either displacement by a slower but fitter nonmutator, or erasure of the mutator phenotype by subsequent mutations.

One constraint upon the interpretation of the data in Table 3 is that all of the measurements were made in microbial heaven, that is, under mild laboratory conditions using rich media. At least in the case of phage T4, neither the richness of the medium nor the degree to which it is cooked during preparation affect mutation rates [13]. However, many DNA-based organisms live in environments that are intrinsically highly mutagenic. For instance, both acid and heat degrade DNA bases in a number of ways that are either directly mutagenic or trigger the mutagenic SOS system. Does the standard mutation rate in DNA-based microbes persist in such environments? Alternatively, are cellular fidelity mechanisms compromised or overwhelmed? A partial answer is emerging. A mutation rate has been determined for the *pyrE* and *pyrF* genes of the archaeon *Sulfolobus acidocaldarius* growing at pH 3.5 at 75 °C [14]. Making reasonable guesses about the sizes of the target genes and of the genome,  $\mu_g$  was estimated to be roughly 0.002 [4]. Sequence analyses of *pyrE* mutations now tend to confirm this estimate. Thus, this extremophile has a spontaneous mutation rate close to or even smaller than the standard rate.

A comment is appropriate here about antimutator mutations, which reduce mutation rates. Kimura [15] was the first to point out that reducing mutation rates can only be achieved at some cost, which he called the physiological cost but can also be viewed as a thermodynamic cost, namely the cost of reducing entropy. Modern organisms have highly evolved investments in maintaining replication fidelity, and this includes even the RNA viruses whose polymerases make many fewer errors than would occur if determined exclusively by hydrogen bonding. The chance is small that one or even a few mutations could reduce mutation rates generally without detrimental side-effects such as slowed replication. This conjecture was verified for all known antimutators in bacteriophage T4. These antimutators unequivocally reduce some mutation rates (by as much as 100-fold), but primarily along the pathway A:T → G:C. At the same time, they were known to increase other mutation rates, notably transversions. When T4 antimutators were screened for average mutation rates using a mutational target of several kilobases, all were either weak mutators or without detectable impact. Thus, their narrow antimutator effect was achieved at the cost of a small reduction in overall fidelity. The idea that antimutators could be discovered that would, for instance, protect humans against cancer and heritable birth defects, is probably without merit.

The final group of organisms to consider is the higher eukaryotes, that is, plants and animals. This group of organisms differs profoundly from the microbes in genome structure. Their genomes bear a much higher fraction of DNA not directly devoted to organismal functions, including both intergenic DNA and introns. Mutations in this DNA have little impact, with minor exceptions such as the intrinsic need for spacer DNA [16] and for short, specific boundary sequences in introns. Thus, natural selection can only act upon mutations and mutation rates in the most functional DNA, where functional means serving the needs of the organism itself and not its molecular parasites. Thus, one can consider two different genome sizes in the higher eukaryotes. One is the total genome size  $G$  as above. The other is the effective genome size  $G_e$ , which is approximately equal to the sum of the coding sequences of proteins, structural RNAs and regulatory elements. (Strictly speaking,  $G_e$  is the portion of the genome in which mutations impact upon the fitness of the organism.) In addition, mutation rates can be expressed using either of two rate units. One is the traditional value, mutations per gamete or per sexual generation. The other is mutations per germ line cell division or, in the case of plants, cell divisions between gametic generations. In many animals, there are far more cell divisions per sexual generation in the male than in the female, so that mutation rates are dominated by the male contribution and increase with paternal age.

As with the RNA viruses, few mutation rates in higher eukaryotes are based on optimal data. Although  $G$  is often well measured,  $G_e$  is not. Mutational target sizes are often unclear, and mutational spectra are rarely available. Thus, quite a bit of guesswork must enter into the calculations and the results must be interpreted with caution. The most recent compilation is in [4] and is summarized in Table 4. Four mutation rates are presented: per total genome per sexual generation, per effective genome per sexual generation, per total genome per cell division, and per effective genome per cell division. The range (max/min) for each kind of rate is the ratio of the largest value to the smallest value.

Despite the uncertainty of some of the numbers, Table 4 suggests several conclusions. Numbers of mutations per total genome sexual generation become enormous for large genomes composed mainly of spacer DNA. Perhaps more interesting, numbers of mutations per effective genome become quite large for mammalian genomes, hovering around 1 per gamete (and per zygote, because of the predominance of mutations in the male). Thus, mammals share a surprising vulnerability with RNA viruses, rather small increases in their



mutation rates threatening to extinguish the population. Diploidy certainly buffers the impact of this high rate, but eventually the genome must accumulate many detrimental mutations, leading to what Lynch has termed “mutational meltdown” [17].

Table 4 .

Rates of spontaneous mutation in higher eukaryotes

Organism	$G$	$G_e$	$\mu_{gs}$	$\mu_{egs}$	$\mu_g$	$\mu_{eg}$
<i>Caenorhabditis elegans</i>	$8.0 \times 10^7$	$1.8 \times 10^7$	0.16	0.036	0.018	0.004
<i>Drosophila melanogaster</i>	$1.7 \times 10^8$	$1.6 \times 10^7$	1.5	0.14	0.058	0.005
<i>Mus musculus</i>	$2.7 \times 10^9$	$8.0 \times 10^7$	30	0.9	0.5	0.014
<i>Homo sapiens</i>	$3.2 \times 10^9$	$8.0 \times 10^7$	64	1.6	0.16	0.004
Range (max/min)			400	44	27	3.5

Data are from [4].  $G_e$  = effective genome size (see text).  $\mu_{gs}$  = mutations per genome per sexual generation.  $\mu_{egs}$  = mutations per effective genome per sexual generation.  $\mu_g$  = mutations per genome per germ-line cell division.  $\mu_{eg}$  = mutations per effective genome per germ-line cell division.

If there exists a standard rate of mutation among the higher eukaryotes, as seen so robustly for the DNA-based microbes, Table 4 suggests where it is to be found. The four listed measures of mutation rate all show substantial variation among animals, but one of the ranges is far smaller than the others, and this range is widened by just one value.  $\mu_{eg}$ , the mutation rate per effective genome per germ-line cell division, is 0.004–0.005 for three of the animals and 0.014 for the mouse. It is notable that neither 0.004–0.005 nor the average of the four values, 0.007, is much different from the standard rate (0.0034) for the DNA-based

microbes. Thus, the evolution of multicellularity and a germ-cell lineage was not accompanied by the evolution of a correspondingly lower mutation rate per genome replication, with the result that modern organisms produce a large fraction of offspring carrying new deleterious mutations.

## References

1. Drake J.W., Holland J.J. Mutation rates among lytic RNA viruses // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. P. 13910-13913.
2. Luria S.E. The frequency distribution of spontaneous bacteriophage mutants as evidence for the exponential rate of phage reproduction // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1951. V. 16. P. 463-470.
3. Holland J.J., Domingo E., De La Torre J.C., Steinhauer D.A. Mutation frequencies at defined single codon sites in vesicular stomatitis virus and poliovirus can be increased only slightly by chemical mutagenesis // J. Virol. 1990. V. 64. P. 3960-3962.
4. Drake J.W., Charlesworth B., Charlesworth D., Crow J.F. Rates of spontaneous mutation // Genetics. 1998. V. 148. P. 1667-1686.
5. Pathak V.K., Temin H.M. 5-Azacytidine and RNA secondary structure increase the retrovirus mutation rate // J. Virol. 1992. V. 66. P. 3093-3100.
6. Varela-Echavarría A., Garvey N., Preston B.D., Dougherty J.P. Comparison of Moloney murine leukemia virus mutation rate with the fidelity of its reverse transcriptase *in vitro* // J. Biol. Chem. 1992. V. 267. P. 24681-24688.
7. Drake J.W. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. V. 90. P. 4171-4175.
8. Chao L., Cox E.C. Competition between high and low mutating strains of *Escherichia coli* // Evolution. 1983. V. 37. P. 125-134.
9. Tröbner W., Piechocki R. Selection against hypermutability in *Escherichia coli* during long term evolution // Mol. Gen. Genet. 1984. V. 198. P. 177-178.
10. Taddei F., Hayakawa H., Bouton M.-F., Cirinesi A.-M., Matic I. et al. Counteraction by MutT protein of transcriptional errors caused by oxidative damage // Science. 1997. V. 278. P. 128-130.
11. Tenaillon O., Toupance B., Le Nagard H., Taddei F., Godelle B. Mutators, population

- size, adaptive landscape and the adaptation of asexual populations of bacteria // Genetics. 1999. V. 152. P. 485-493.
12. Oliver A., Cantón R., Campo P., Baquero F., Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection // Science. 2000. V. 288. P. 1251-1253.
  13. Smith L.A., Drake J.W. Aspects of the ultraviolet photobiology of some T-even bacteriophages // Genetics. 1998. V. 148. P. 1611-1618.
  14. Jacobs K.L., Grogan D.W. Rates of spontaneous mutation in an Archaeon from geothermal environments // J. Bacteriol. 1997. V. 179. P. 3298-3303.
  15. Kimura M. On the evolutionary adjustment of spontaneous mutation rates. // Genet. Res. 1967. V. 9. P. 23-34.
  16. Krickler M.C., Drake J.W., Radman M. Duplication-targeted DNA methylation and mutagenesis in the evolution of eukaryotic chromosomes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. P. 1075-1079.
  17. Lynch M., Gabriel W. Mutation load and the survival of small populations // Evolution. 1990. V. 44. P. 1725-1737.

# РЕАЛИЗАЦИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ХРОМОСОМ

Ю.А. Митрофанов

Тихоокеанский океанологический институт ДВО РАН,  
Владивосток, Балтийская, 43

Под действием ионизирующих лучей и радиомиметиков в хромосомах возникают первичные или потенциальные повреждения, которые могут восстановиться или реализоваться в абберрации хромосом. В наших исследованиях были описаны принципиальные различия между обмeнами и фрагментацией хромосом. Обмены – абберрации, возникающие в результате соединения фрагментов хромосом(ы). (Реализация в отношении обменов – это необратимое соединение фрагментов в новых сочетаниях). Фрагментация образуется без соединений фрагментов (рис. 1).

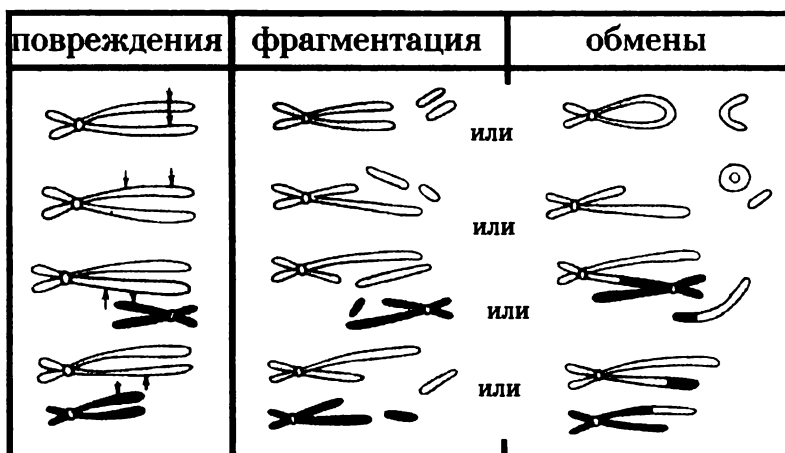


Рис. 1

Показано, что эти группы аббераций различаются по механизму возникновения [1-3]. Отметим такие различия между ними:

1. Для формирования обменов необходим синтез ДНК. Возникновению фрагментации, напротив, способствует угнетение синтеза ДНК (рис.2). Из данного рисунка видно, что у клеток, облученных в фазе  $G_2$ , в присутствии ингибитора синтеза

ДНК дезоксиаденозина ( $2 \cdot 10^{-2}$  М) численность фрагментации резко возрастает. Число обменов, напротив, падает до нуля.

2. Процесс формирования обменов завершается (реализация) в конкретных фазах цикла клеток (хроматидных – в  $G_2$ -фазе, хромосомных – в конце  $G_1$ ). В отличие от обменов фрагментация возникает без строго приуроченных периодов реализации, но с четко выраженными максимумами. Например, массовая фрагментация и пульверизация хромосом наблюдается при действии ингибиторов синтеза ДНК в S-фазе. Отметим, что хроматидный и изохроматидный (хромосомный) разрывы часто возникают при действии на те же фазы цикла. Например, при облучении клеток ионизирующими лучами в S- или в  $G_2$ -фазах.

3. Фрагментация хромосом формируется на основе меньшего числа этапов (процессов), чем обмены. Ряд различий описан в моей книге [3].

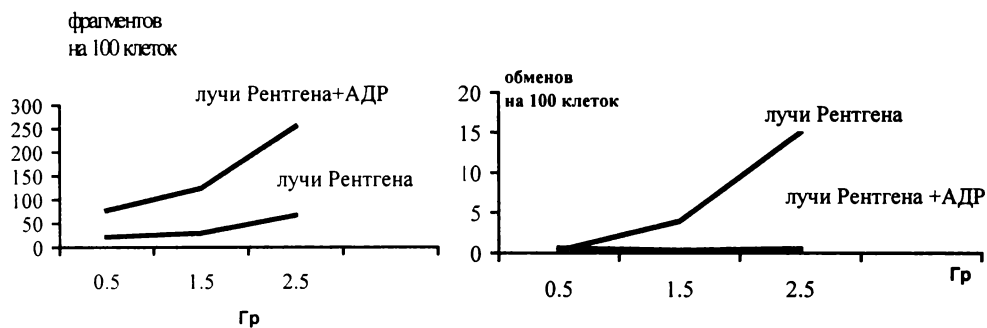


Рис. 2

Различия подтверждаются также следующим. Иногда появление этих категорий aberrаций хромосом может быть полностью разделено. В определенных условиях мутагенеза возникают исключительно обмены. Это такие условия, которые благоприятны для восстановления клеток: облучение клеток *Streptococcus capillaris* в фазе  $G_0$  или в начале  $G_1$  [1,3].

Напротив, в условиях, неблагоприятных для репарации и процессов формирования обменов, наблюдается исключительно фрагментация хромосом. Например, при воздействии на облученные клетки дезоксиаденозина (АДР), как показано на рис.2. Это явление наблюдается также при действии других ингибиторов

синтеза ДНК (5-фтордезоксифуридин (ФУДР) и некоторых других) в фазе  $G_2$  или при облучении клеток малой дозой ионизирующих лучей в конце фазы  $G_2$  (см. табл. 1).

**Продолжительность периода возникновения фрагментации хромосом.** При действии ФУДР, АДР на клетки в  $G_2$  хроматидные, изохроматидные делеции без слияния фрагментов наблюдаются уже через 2 часа и даже через 1 час [4]. Восстановление повреждений, индуцированных ФУДР, при введении избытка тимидина возможно в течение 1 часа перед митозом [4,5]. Интерпретация такова. Нарушения хромосом в присутствии ФУДР или АДР возникают вследствие дисбаланса нуклеотидов. В ДНК появляются бреши. Тимидин восстанавливает баланс нуклеотидов, этого оказывается достаточно для предотвращения возникновения аберраций хромосом.

В случае если клетки были облучены ионизирующими лучами, в ДНК возникают другие повреждения (одно- и двунитевые разрывы ДНК, сшивки и др.). Введение тимидина не восстанавливает структуры ДНК. При этом в митозах продолжают наблюдаться аберрации хромосом.

**Продолжительность периода формирования обменов хромосом.** В ранних работах о продолжительности процессов формирования обменов судили на основе эффекта фракционированной дозы ионизирующих лучей. Однако данные о продолжительности «жизни» открытых разрывов, полученные с использованием метода фракционирования дозы, давали большой разброс. Даже у одного объекта *Allium* сера для интерпретации таких данных было использовано предположение о существовании двух классов повреждений: быстро восстанавливающихся (15 мин) и медленно восстанавливающихся (около 4 ч) [6]. Для некоторых объектов эффекты фракционирования дозы облучения регистрируются в течение 10 ч и более [3]. Еще больше осложнили интерпретацию эффекта фракционирования дозы волновая картина изменения числа аберраций после такого облучения [7] и явление защиты от радиации при облучении малой дозой [3]. Вопрос о продолжительности процессов возникновения аберраций на основе метода фракционированного облучения смыкается с проблемой существования потенциальных повреждений. Потенциальные повреждения могут существовать длительно, в том числе не один клеточный цикл. Принимая все это во внимание, считаю нецелесообразным использовать метод

фракционированного облучения для оценки продолжительности формирования aberrаций хромосом.

Мы применили другой прием. Митоз является периодом, в котором можно наблюдать изменения в хромосомах. После облучения клеток ионизирующими лучами или воздействия 8-этоксикофеина aberrации появляются не сразу, а спустя некоторый период [8-10]. Слипания появляются в митозах вскоре после облучения и через некоторый период исчезают, сменяясь aberrациями. Имеются основания [11, 12] считать слипания и субхроматидные обмены промежуточным этапом возникновения хроматидных обменов. По динамике изменения числа слипаний и хроматидных обменов можно определить продолжительность периода формирования обменов. Согласно Ривелу [8] в митозах *Vicia faba* слипания появляются через 30 мин после рентгенового облучения, максимум их отмечен через 1 ч 15 мин. Первые aberrации обменного характера появлялись через 105-120 мин. И они постепенно сменяли слипания. В течение более длительного периода aberrации сменяли слипания у *Scilla sibirica* [9]: через 30 мин после облучения авторы регистрировали только нормальные анафазы, слипания – через 2-6 ч. Aberrации наблюдали лишь через 6 ч 15 мин.

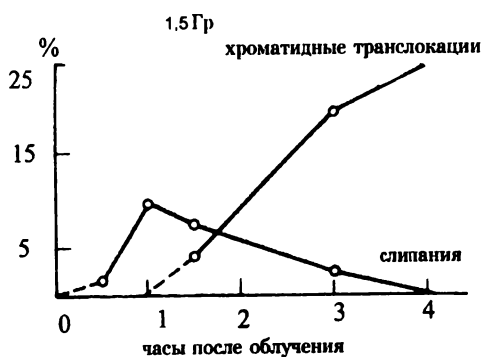


Рис. 3

У млекопитающих процессы идут несколько быстрее, но и для них в случае облучения клеток лучами Рентгена через 30 мин [12] наблюдали только слипания. Первые aberrации отмечены через 1 ч после облучения, а через 4 ч aberrации почти полностью замещали слипания (рис. 3). Подобные данные получены нами для фибробластов эмбриональной ткани

мышей *in vitro* (рис. 4). Максимум слипаний регистрировали через 2 ч после действия лучей Рентгена, а через 6 ч их число падало до уровня контроля. Период исчезновения слипаний в митозе – это период завершения этой стадии у всех обменов. Для большинства клеток он завершается через 4 ч. Однако в некоторых случаях длится 6 ч.

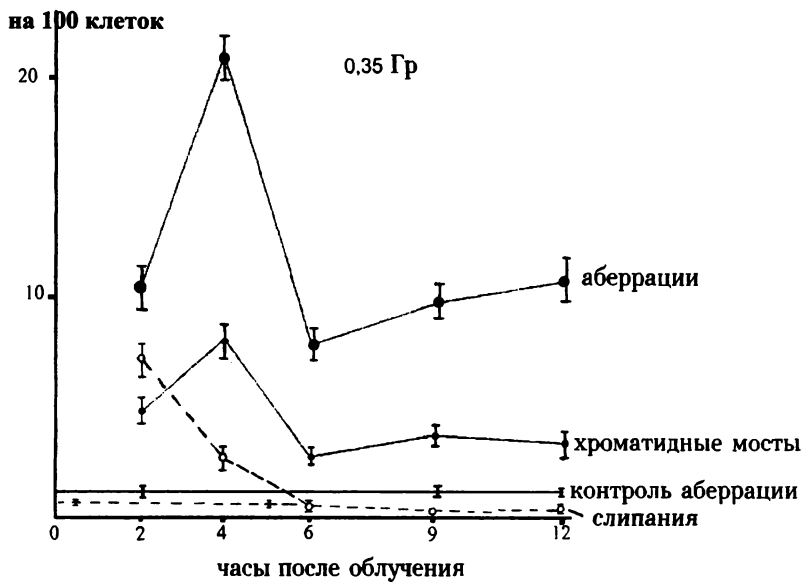


Рис. 4

Суммируя имеющиеся данные, заключаем, что минимальный период возникновения обменов (T) равен 1-1,5 ч. Т.е. некоторые обмены формируются очень быстро. Средний T – 4 ч. В то же время некоторые повреждения проходят лишь этап слипания в течение 4 ч.

#### **Вклад фрагментации в общее число aberrаций хромосом**

Обсуждая обмены и фрагментацию хромосом, следует отметить, что фрагментация, как правило, вносит основной вклад в уровень aberrаций хромосом в радиочувствительных клетках, например в клетках в фазе G<sub>2</sub> [3]. Она же более успешно ликвидируется в благоприятных для восстановления условиях. Опишем стандартный опыт. Проростки *Sterpis capillaris* были облучены дозой 3 Гр рентгеновых лучей. Далее их поместили в 0,01% раствор колхицина на инкубацию и провели последовательные фиксации через 2, 4, 8, 10, 14 и 16 ч после облучения. Клетки, приходящие в митоз через 2 ч после облучения, в момент облучения находились в радиочувствительной фазе - G<sub>2</sub>, а через 14 и 16 ч после облучения в митоз приходят в массе клетки, которые были облучены в фазе G<sub>1</sub> (табл.1). Продолжительность фаз цикла мы описали ранее [3].



Таблица 1. Аберрации хромосом в клетках проростков *Crepis capillaris* после рентгеновского облучения

Часы фиксации после облучения	Изучено метафаз, число	Аберраций на 100 клеток			
		Фрагментация	Изолюкусные разрывы с соединениями	Транс-локации	Общее число
Доза 3 Гр					
2	532	13,4±1,4	4,1±0,8	0,9±0,4	18,7±1,7
4	531	7,7±1,2	4,9±0,9	2,5±0,6	15,3±1,5
8	529	6,8±1,0	3,4±0,8	3,9±0,9	14,2±1,5
10	863	4,1±0,6	5,0±0,7	2,2±0,5	11,3±1,0
14	487	1,6±0,4	1,6±0,6	4,1±0,9	7,3±1,1
16	494	2,2±0,6	1,4±0,5	3,8±0,9	7,4±1,1
Доза 0,5 Гр					
2	687	10,0 ±1,0	0,1	0	0,1

Клетки 2-го после облучения митоза в используемых условиях колхицинового роста становились тетраплоидными, и поэтому их легко было отделить от клеток, облученных в фазе G<sub>1</sub>. При сравнении радиочувствительности клеток в разных фазах митотического цикла оказалось, что общее число аберраций в клетках, облученных в фазе G<sub>1</sub> (последние часы фиксации), было в 2,4 раза меньше, чем в клетках, облученных в фазе G<sub>2</sub>. Это уменьшение наблюдалось за счет наиболее многочисленной категории аберраций – фрагментации хромосом, уровень которой в фиксации через 14 ч после облучения снизился в 8,3 раза. Суммарно число остальных аберраций (обменов) через 14 и 16 ч было близко к данным 2-часовой фиксации. Отметим, что через 2 ч

после облучения число изолюкусных разрывов с соединениями в 4 раза превышало число транслокаций. Т.е. близость концов поврежденных хроматид способствовала слияниям.

При облучении клеток в дозе 0,5 Гр и фиксации через 2 ч наблюдали исключительно хроматидные и изолюкусные разрывы без слияний - фрагментацию. Очевидно, при облучении клеток в малой дозе в фазе G<sub>2</sub> не включается процесс слияния фрагментов даже при изолюкусных разрывах и не идет репарация. При облучении 3 Гр эти процессы запускаются.

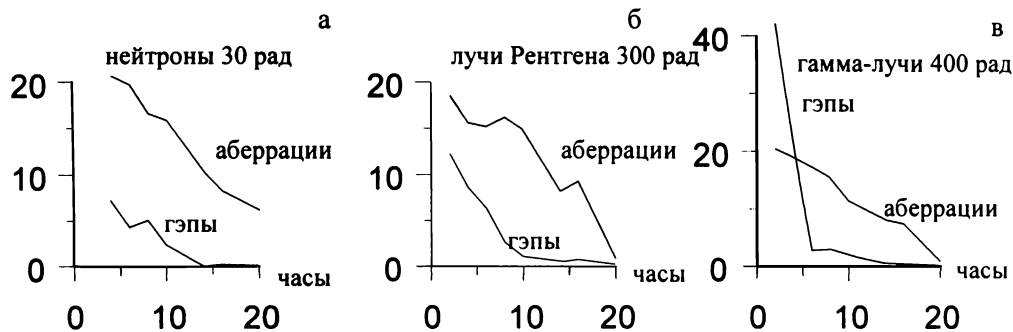


Рис. 5

Фрагментация вносит обычно наиболее вариабельный вклад в общее число aberrаций, что особенно ярко проявляется в явлении массовой фрагментации хромосом в присутствии ингибиторов синтеза ДНК [3]. У клонов клеток культуры с дефектами репарации (пигментная ксеродерма и др.) увеличение числа aberrаций также идет за счет фрагментации [13, 14]. Напротив, при благоприятных условиях для восстановления уровень фрагментации снижается, иногда даже приближаясь к нулю [1,3]. Очевидно, клетка может ликвидировать все предмутационные повреждения, приводящие к фрагментации, по крайней мере при действии лучей Рентгена и гамма-лучей.

-----

Нами изучены лучи с различной плотностью ионизации с целью выяснения влияния характера повреждений на различные нарушения хромосом. Были подобраны дозы нейтронов (6,0 МэВ), лучей Рентгена и гамма-лучей, равно эффективные в отношении

уровня aberrаций хромосом (рис. 5). Нейтроны при этом индуцировали очень мало гэпов (отметим, что 20% дозы при облучении нейтронами давало сопутствующее гамма-облучение). По сравнению с гамма-лучами и нейтронами, лучи Рентгена занимали среднее положение. Во всех вариантах опытов число гэпов резко падало со временем, указывая на успешность восстановления повреждений, которые определяли появление гэпов.

Таким образом, описаны повреждения различной степени тяжести, скорости реализации и особенностей восстановления.

#### Список литературы

1. Митрофанов Ю.А., Котомина И.Ф.// Радиобиология. 1969. Т.9. С. 271-276.
2. Митрофанов Ю.А., Восканян А.З.// Генетика. 1976. Т. 12. С. 44-52.
3. Митрофанов Ю.А. Индуцированная изменчивость хромосом эукариот. М.: Наука, 1994. 144 с.
4. Kihlman B.A., Nickols W.W., Levan A.// Hereditas. 1963. V. 50. P.139-143.
5. Taylor J.H.// Chromosome reproduction. Intern. Rev. Cytol. 1962. V.13. P.39-70.
6. Cohn N.S.// Genetics. 1958. V. 43. P. 362-373.
7. Lane J.K.// Heredity. 1951. V. 5. P. 1-35.
8. Revell S.H.// Proc. Roy. Soc. 1959. V. 150. Ser. B. P. 563-589.
9. La Cour L.F., Rutishauser A.// Chromosoma. 1954. V. 6. P.696-709.
10. Kihlman B.A.// Hereditas. 1970. V. 65. P. 171-186.
11. Митрофанов Ю.А.// Успехи соврем. генетики. Вып. 2. М.: Наука, 1969. С. 125-160.
12. Демин Ю.С.// Успехи соврем. биологии. 1974. Т. 78. Вып. 2(5). С. 189-200.
13. Taylor A.R.M.// Mutat. Res. 1978. V.50. P. 407-418.
14. Kemp L.M., Jeggo P.A.// Mutat. Res. 1986. V. 166. P. 255-263.

# ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ДИНАМИКА ХРОМОСОМ В ЯДРАХ КЛЕТОК ЭУКАРИОТ, ГОТОВНОСТЬ К РЕПАРАЦИИ ДВОЙНЫХ РАЗРЫВОВ ДНК И МУТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

*Д.М. Ститковский<sup>1</sup>, И.В. Кузьмина<sup>1</sup>, Н.Н. Вейко<sup>1</sup>, А.В. Ермаков<sup>1</sup>, Ф.И. Ингель<sup>2</sup>,  
А.С. Макаренков<sup>1</sup>, Н.И. Поспехова<sup>1</sup>, А.Г. Салимов<sup>1</sup>, Т.А. Талызина<sup>1</sup>, А.В. Карпухин<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды  
им. А.Н. Сысина РАМН, Москва

Фундаментальные работы Н.В. Тимофеева-Ресовского могли быть осуществлены, поскольку в них он выступал как естествоиспытатель, глубоко понимающий проблемы генетики, радиобиологии, биофизики, эволюционного процесса. Только такой широкий подход мог быть эффективным, как показывают труды Н.В. Тимофеева-Ресовского, для вскрытия новых, интимных биологических закономерностей. Он мог, выражаясь строками У. Блейка,

В одном мгновенье видеть вечность,      В горсти пепла – бесконечность  
Огромный мир в зерне песка.              И небо в чашечке цветка.

Только при таком видении фундаментальных биологических проблем, по-видимому, возможны успехи в их решении. В настоящем сообщении именно с таких позиций, в силу наших возможностей, мы попытались проанализировать некоторые аспекты проблемы возможной связи мутационного процесса в клетках эукариот, индуцированного малыми дозами ионизирующей радиации, и позиционной динамики хромосом в ядрах этих клеток. \*

Проблема, касающаяся выяснения механизмов, обуславливающих генетические эффекты малых доз ионизирующих излучений, пока не решена. Вероятно, такая ситуация связана с рядом вопросов. Даже без учета чисто методических трудностей, обусловленных необходимостью анализа эффектов в достаточно больших выборках, вероятно, основной вопрос все же связан с недостаточной ясностью механизмов

---

\* Частично материалы этого доклада опубликованы в журнале "Радиационная биология. Радиозэкология" (2000. Т.40. С. 554-566).

индукции первичных повреждений ДНК. Не требует дополнительных доказательств то, что при больших дозах ионизирующих излучений основная часть первичных повреждений ДНК возникает в результате прямого воздействия соответствующих частиц или инициированных ими продуктов протеолиза на первичную структуру ДНК. Назовем повреждения ДНК такого типа "прямыми". Однако при воздействии малых доз радиации ответ не столь очевиден. В этом случае возникает дилемма: являются ли повреждения ДНК "прямыми" или же преобладающее количество повреждений ДНК является следствием определенных процессов, обусловленных ответными реакциями клеток на эти воздействия. Если такие ответные реакции клеток в конечном итоге направлены на повышение выживаемости популяции последних (то ли путем индукции в них процессов, снижающих количество генетических повреждений (адаптивный ответ), то ли путем гибели части клеток с потенциально опасными в них повреждениями или завершивших свою функцию клеток (апоптоз), то ли путем увеличения генетического разнообразия клеток с последующим отбором наиболее приспособленных вариантов и др.), то изменения в информационной или структурной непрерывности ДНК можно рассматривать как адаптивные. Так, например, было показано, что стресс может приводить к увеличению частоты aberrаций хромосом [1-4], количество нарушений в структуре ДНК заметно увеличивается при физической нагрузке [5]. Нельзя исключить, как мы полагаем, что "мутационные" изменения в минисателлитных ДНК, индуцированные малыми дозами радиации [6, 7], относятся к событиям этой же категории. В этой связи требует специального обсуждения и проблема потери гетерозиготности. Следует отметить также и работу [8], в которой авторы рассматривают хромосомные aberrации в соматических клетках как адаптивную норму реакции организма на внешние воздействия. Естественно, эта проблема требует дальнейшего детального анализа. Следует отметить, что многие генетики давно пытались рассматривать мутагенез, во всяком случае при его индукции малыми воздействиями, как физиологическую проблему. Такая точка зрения, отражающая одну из концепций мутагенеза [9], по-видимому, впервые сформулирована в работе [10]. Автор отмечает: "Мы оказываемся принужденными, таким образом, заключить, что главный (ведущий) фактор мутационного процесса надо искать не вне, а внутри живой клетки. Внешний фактор не непосредственно влияет на наследственное вещество, а лишь отменяет ход тех же самых внутриклеточных процессов, в результате

которых получается мутация и без воздействия таких исключаящих факторов, которые применяются в эксперименте". Близкую к этой точку зрения разделяли и другие исследователи [11-13]. Список работ, в которых обращено внимание на роль внутриклеточных процессов, способных в ответ на малые воздействия инициировать мутационные процессы в геноме, можно увеличить, однако это не входит в задачу данной статьи. Частично такие процессы рассмотрены в [14]. Мы хотели только акцентировать этот вопрос в связи с механизмами действия малых доз ионизирующих излучений на клетки эукариот.

В самом деле, если принять, что диапазон малых доз ограничен дозой, при которой через ядро клетки проходит в среднем один трек соответствующей частицы [14], то в этом случае в ядре ( $d=6$  мкм) выделяемая энергия достаточна (с учетом 34 эВ, необходимых для одной ионизации) для примерно 50 и 240 ионизационных событий при воздействии соответственно  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  (ЛПЭ  $\approx 0,41$  кэВ/мкм) и 160 кВ - рентгеновского излучения (ЛПЭ  $\approx 2$  кэВ/мкм). Для дальнейшего изложения учтем, что 50 и 240 ионизаций в ядре указанного диаметра примерно отождествляют соответственно дозы  $\gamma$ - и X-излучения, равные 0,0025 и 0,0125 Гр. Следует, однако, заметить, что приведенные значения указывают в большей степени на порядок величин, поскольку их расчеты проведены с использованием параметров, абсолютные значения которых не полностью однозначны (размеры чувствительной структуры или чувствительной области, ЛПЭ, структура трека и т.п.). Однако даже с учетом указанной неопределенности можно а priori считать, что, например, при проходе одного  $\gamma$ -кванта от  $^{60}\text{Co}$  через ядро клетки диаметром 6-8 мкм выделяемая энергия в этой структуре по дозе не должна превышать 0,01 Гр. Мы сознательно акцентируем верхний предел дозы одного события ( $D_{oc}$ ), для того чтобы сопоставить количество возникающих при этой дозе повреждений и ДНК-репарационные возможности клеток.

Именно благодаря репарационным возможностям геном эукариот представляет собой систему с высокой степенью надежности, мерой которой по отношению к повреждениям, вызываемым каким-либо агентом, может служить величина, обратная частоте возникновения элементарных дискретных генетических повреждений на геном на единицу дозы этого агента [15]. В первую очередь генетические системы клетки должны репарировать множество постоянно возникающих спонтанно повреждений ДНК. Часть из них обусловлена тепловыми шумами. Большая же часть является

следствием атаки ДНК радикалами, образующимися в процессах нормальной жизнедеятельности клеток и ускользнувшими от системы детоксикации. Было рассчитано [16], что за счет окислительного метаболизма в одной клетке млекопитающих в течение дня продуцируется примерно  $10^9$  радикалов. Они принимают участие в  $\sim 10^5$  модификациях ДНК в клетке за тот же период [17]. Только 0,1 повреждения ДНК на клетку фиксируется [17]. Умеренное воздействие внешних факторов незначительно увеличивает эти цифры. В качестве иллюстрации в табл. 1 [18] представлены сводные данные о числе спонтанных повреждений ДНК в «усредненной» клетке млекопитающих.

Таблица 1. Повреждения ДНК в клетках млекопитающих [18]

Характер повреждения	Спонтанные повреждения				Повреждения ДНК на 1 сГр
	За 1 с	За 1 мин	За сутки	За год	
Одиночные разрывы (ОР)	1,4	84	$\sim 3 \cdot 10^5$	$\sim 4,4 \cdot 10^7$	10
Двунитевые разрывы (ДР)					0,4
Депуринизация и/или потеря оснований	0,8	48	$0,9 \cdot 10^5$ $0,75 \cdot 10^5$	$1,9 \cdot 10^7$ $\sim 1,1 \cdot 10^7$	9,5
Общее число повреждений	2,2	132	$4,65 \cdot 10^5$	$\sim 7 \cdot 10^7$	20

Следует, конечно, добавить, что кроме указанных существует значительно меньшее количество повреждений ДНК, которые нельзя назвать собственно повреждениями, поскольку они являются необходимой компонентой естественных биологических процессов (разрывы ДНК при дифференцировке клеток, V(D)J-преобразованиях иммуноглобулиновых генов и т.д.). Как следует из табл.1, в клетках ежеминутно спонтанно возникает большое количество повреждений ДНК (около 130), которые в

основном репарируют. Дополнительные к спонтанным повреждениям, вносимые другими агентами, например редкоионизирующей радиацией в дозах 1 и 10 сГр (в минуту), также должны быть успешно репарированы. При этом имеется в виду, что повреждения ДНК, индуцируемые как прямым, так и косвенным (продукты радиоллиза) действием излучений, имеют ту же природу, что и спонтанные повреждения, хотя возможны изменения распределений разных типов повреждений в этих случаях [18].

Таким образом, основная часть повреждений ДНК, как спонтанных, так и индуцируемых относительно небольшими концентрациями или дозами генотоксических агентов, должна репарировать в клетке благодаря большой емкости репарационных систем. Репарация всех указанных типов спонтанных повреждений ДНК имеет одно общее свойство. Они в основном возникают как локальные в одной из двух цепей ДНК. Тогда антипараллельная цепь ДНК является матрицей для восстановления физической и информационной непрерывности поврежденной цепи, т.е. репарации повреждений.

Совершенно иная ситуация складывается в случае двунитевых разрывов ДНК (ДР). Двойной разрыв приводит к потере физической и информационной непрерывности сразу двух цепей ДНК. В этом случае отсутствует антипараллельная цепь ДНК, которая могла бы явиться матрицей, необходимой для воссоздания исходной информационной макромолекулы.

В настоящее время известны два основных пути репарации двойных разрывов ДНК. Механизм первого из них – NHEJ (non homologous end joining), связан со стабилизацией разорванных концов ДНК Ku-белками и последующим образованием комплекса этой структуры с ДНК-зависимой протеинкиназой. Образующиеся при не полностью симметричном разрыве липкие концы ДНК могут иметь микрогомологию (единицы пар оснований), что используется в процессе репарации. Известные к настоящему времени этапы репарации по типу NHEJ описаны в ряде работ [19]. Существенно, что при реализации стратегии NHEJ не происходит движения разорванных концов ДНК в пространстве ядра клетки. В этом случае координаты ДР фиксированы, а комплексы белков, необходимых для репарации, вероятнее всего, мигрируют к месту ДР [20]. Следует, однако, отметить, что при репарации по этому механизму возможно возникновение ряда нарушений в первичной структуре ДНК (делеций и др.) [21].



Второй механизм репарации ДР ДНК реализуется с помощью гомологичной рекомбинации [19,22,23]. Удельные веса обоих путей репарации ДР ДНК зависят от ряда условий, в том числе от стадии клеточного цикла. Рекомбинационные процессы могут, по-видимому, реализоваться как между гомологичными последовательностями одной хромосомы, так и между соответствующими последовательностями гомологичных хромосом [23]. Существенно, что оба случая подразумевают сближение гомологичных последовательностей ДНК. В то же время согласно ряду работ, в том числе нашего коллектива, известно, что хромосомы занимают определенное, фиксированное положение в пространстве ядра клетки, а исследованные локусы гомологичных хромосом часто пространственно разобщены [24-28]. Так, например, расстояние от центра ядра и углы между центромерными локусами гомологичных хромосом в разных клетках отличаются друг от друга, хотя имеются определенные приоритеты в их распределениях [24-28]. Таким образом, репарация ДР с участием рекомбинационных механизмов подразумевает сближение (подвижность) соответствующих локусов хромосом в ядре клетки. Однако данные о положении определенных хромосом в ядре указывают на статичность их координат.

Поэтому кратко остановимся на имеющейся в литературе информации о динамических характеристиках ядра клетки. Некоторые данные и воззрения по этой проблеме рассмотрены в [24,29,30]. В частности, в работе [29] проанализировано исследование, в котором показана возможность движения двух ядрышек в одном ядре. В норме это движение происходит синхронно, а при воздействии некоторых факторов – асинхронно. Данные о перемещении ядрышка в ядре и, в частности, его периодическом приближении к ядерной оболочке детально проанализированы в [31]. Поскольку ядрышко представляет собой ассоциат ядрышкообразующих районов нескольких хромосом, можно полагать, что движение, по крайней мере, этих локусов хромосом осуществляется кооперативно. В работе [32] показано, что в интерфазных ядрах клеток HeLa центромерные локусы способны к перемещению со скоростью 7-10 мкм/ч. Однако в данный момент времени такое перемещение характерно для указанных локусов не всех хромосом. В работе [33] на примере 7 и 21 хромосом кожных фибробластов человека и эндотелиальных клеток показано, что после  $\gamma$ -облучения 1 и 4 Гр ( $^{60}\text{Co}$ ) происходит дозозависимое сближение гомологов соответствующих хромосом. При этом оно становится более существенным при увеличении времени

пострадиационной инкубации клеток от 1 до 4 часов. И, наконец, известно [34], что соответствующие белковые комплексы, необходимые для репликации ДНК, компартментализованы в ядерном матриксе. Поэтому акт репликации ДНК подразумевает движение последней через эти комплексы [34]. В этом плане было показано [35], что в лимфоцитах человека в  $G_1$ -фазе клеточного цикла центромерные локусы локализованы преимущественно возле ядерной мембраны. При этом теломерные последовательности локализованы на расстоянии 0,6 – 0,7 нормированного радиус-вектора ядра. Однако при переходе к S- и  $G_2$ -фазам клеточного цикла происходит перемещение центромерных локусов в направлении к теломерным.

Таким образом, вопрос о принципиальной возможности перемещения отдельных локусов хромосом в пространстве ядра клетки решен положительно. Вместе с тем механизмы этого феномена, особенно сближения локусов гомологичных хромосом, остаются неясными. Это подтверждается анализом гипотез о таких механизмах в процессе мейоза [36]. В цикле наших работ, обобщенных в [37], показано, что для фибрилл хроматина характерно свойство высокоэластичности, т.е. образующие фибриллу молекулы обладают достаточной конформационной подвижностью, а малое число межмолекулярных мостиков в макроскопической структуре не препятствует этой подвижности. При этом такую высокоэластическую деформацию могут вызвать конвекционные потоки жидкости [38], сравнимые по силе с токами цитоплазмы. Последний процесс, как известно, получил название циклоза [39]. При высокоэластической деформации должен реализоваться тейно-химический принцип [40]. Его суть заключается в том, что при такой деформации по ряду причин [40] должны изменяться как свойства фибриллы хроматина, так и параметры среды, в которой она находится. Другими словами, создаются условия для изменения экспрессии генов, представленных в ДНК фибриллы.

Свойства высокоэластичности хроматина лежат в основе современных физических моделей организации интерфазных хромосом. Как справедливо отмечено в [41], объяснение данных по внутри- и межхромосомным обменам с необходимостью требует знания крупномасштабной геометрии хромосом в ядре.

Экспериментальные данные по анализу расстояний между ДНК-зондами на хромосоме в интерфазном ядре позволили обосновать представление об интерфазной хромосоме как о гауссовой полимерной цепи [42]. Затем была предложена модель [43],

в которой хромосома представлена в виде больших петель на гибком (высокоэластичном) остове. На больших расстояниях (более  $10^7$  пар оснований) эта модель также ведет себя как гауссова цепь. В работе [44] представлена полимерная модель хромосомы в  $G_1$ -фазе клеточного цикла, представляющая собой единичную гибкую цепь кластера петель (мицелл). И, наконец, была сформулирована модель интерфазной хромосомы [41], которая расширяет представления об организации последней как гауссовом полимерном клубке. В контексте этой статьи мы хотели бы особо подчеркнуть, что все перечисленные модели подразумевают высокоэластичность хромосом, т.е. способность их отдельных локусов обратимо изменять свое местоположение в пространстве ядра клетки.

Таким образом, можно полагать, что необходимые для репарации ДР ДНК сближение и, в конечном итоге, контакт между соответствующими гомологичными последовательностями ДНК принципиально могут быть реализованы благодаря возможности к перемещению в пространстве ядра отдельных локусов хромосом. Происходят ли такие события при репарации ДР ДНК в действительности? Решение этой проблемы достаточно затруднено, поскольку даже при репарации ОР происходит локальная реорганизация (деконденсация) хроматина, обусловленная, в частности, поли-АДФ-рибозилированием [45]. Эта реакция может маскировать или имитировать локальное изменение координат участков хроматина в ядре. Поэтому, как нам представляется, принципиальным является выбор системы, которая однозначно удовлетворяла бы следующим требованиям: в ней должна быть стимулирована готовность к репарации, в том числе ДР ДНК (т.е. перемещение локусов хромосом для последующих рекомбинационных событий), однако должны отсутствовать или быть в незначительном количестве ДР ДНК.

Этим требованиям, как мы полагаем, отвечает реакция адаптивного ответа (АО) клеток. Ее суть заключается в индукции малыми (адаптирующими) дозами генотоксических или других воздействий в клетках резистентности к последующим большим (повреждающим) дозам этих факторов. В реакции АО на 50-60% [46] снижается количество генных, хромосомных мутаций и соответственно повышается выживаемость клеток. Таким образом, АО является эволюционно закрепленным способом антимуtagenеза. Как известно, реакция АО имеет две стадии. Первая стадия АО (ПСАО) – воздействие малых доз (адаптирующих), которые, вероятно, переводят

клетку в состояние готовности к последующей репарации повреждений ДНК, и вторая – репарация тех повреждений ДНК, которые индуцируются через некоторое время после воздействия адаптирующей дозой повреждающими дозами. Особенно важно, и мы хотели бы это акцентировать, что АО развивается, если воздействие повреждающей дозы производится не ранее чем через 4-6 часов после адаптирующей дозы. Это указывает, что в течение этого периода в клетках развивается цепь реакций, подготавливающих их к резистентности (репарации) при последующем воздействии повреждающих доз. Так, например, было показано, что адаптирующие дозы индуцируют в клетках синтез нескольких пептидов [47,48]. При этом происходят определенные преобразования структуры ядра клетки [49,50]. Существенно, что адаптирующие дозы (или концентрации) агентов (например, ионизирующей радиации) индуцируют АО к повреждающим дозам совершенно иной природы (например, алкилирующим соединениям). Поскольку ферменты, участвующие в процессах репарации ДНК, специфичны по отношению к типу повреждения, т.е. выбор этих ферментов осуществляется при воздействии повреждающей дозы, есть все основания утверждать, что адаптирующая доза в течение ПСАО индуцирует не сами процессы репарации, а только события, необходимые для их реализации. Мы полагаем, что важным, если не решающим, в этих событиях является процесс сближения локусов хромосом для последующего (если произойдет воздействие повреждающей дозы) по рекомбинационному механизму процесса репарации. Это наше предположение оправдано данными и утверждениями о том, что АО направлен на репарацию ДР ДНК [51,52]. В этом контексте мы хотели бы акцентировать еще одно принципиальное, на наш взгляд, положение. Оно сформулировано в [14] и заключается в том, что эволюционно выработанные, индуцированные фоновыми дозами механизмы ответных (адаптивных) реакций клеток должны сохраняться во всем диапазоне малых доз. Это в полной мере относится и к реакции ПСАО. Однако поскольку в диапазоне малых доз при увеличении последних от фоновых значений до верхней границы этого диапазона дозозависимой величиной является число клеток, в которых реализовано в среднем одно событие попадания, а не среднее число повреждений в каждой клетке, реакцию АО, из-за чувствительности применяемых методов, регистрируют при дозах, приближающихся к верхней границе рассматриваемого диапазона, поскольку в этом случае реакцией АО отвечает большее количество клеток.

Таким образом, сформулированная выше информация позволяет выдвинуть гипотезу о том, что адаптирующие воздействия на ПСАО стимулируют в клетках состояние готовности к репарации ДР ДНК с участием механизмов гомологичной рекомбинации. Одним из существенных этапов такой готовности должно быть перемещение (сближение) локусов хромосом в пространстве ядра клетки. Доказательству существования таких процессов посвящены нижеследующие экспериментальные данные.

Объектом исследования являлись выделенные в системе фиколл-верографин лимфоциты периферической крови человека. В качестве адаптирующего воздействия использовали рентгеновское излучение в диапазоне 3-50 сГр. Согласно [53] количество ОР ( $f$ ) имеет следующую зависимость от дозы:  $f = 1,8 \cdot 10^{-10} \text{ Гр}^{-1} \text{ Да}^{-1}$ . Согласно [54] на каждые 25 ОР в среднем приходится 1 ДР. Тогда при минимальной используемой нами дозе 3 сГр в ядерной ДНК лимфоцита возникает в среднем 20 ОР и 0,7 ДР. При 10 сГр - соответственно примерно 60 ОР и 2 ДР.

При воздействии адаптирующих доз ионизирующей радиации происходят существенные изменения в организации ядер лимфоцитов. На рис. 1 представлены данные [49], указывающие на изменения диаметра ядер этих клеток как при рентгеновском облучении, так и за счет инкорпорированного в ДНК этих клеток 3Н-тимидина, который, как известно [55], также индуцирует АО. Важно отметить, что изменение этого параметра имеет максимальное значение через 2-3 часа после Х-облучения и возвращается к норме к 5-6-му часу после облучения. Именно этот временной интервал, как указано ранее, необходим для реализации АО при воздействии повреждающей дозы. На рис. 2 представлены данные [50] об индукции внепланового синтеза ДНК в диапазоне адаптирующих доз. Поскольку указанное при 3 сГр число ОР и ДР ДНК не может быть причиной столь существенного внепланового (репаративного) синтеза ДНК (см. табл. 1 - количество спонтанных ОР), такая зависимость с выраженным максимумом может быть обусловлена двумя причинами. Первая - индуцируемые самой клеткой ОР, необходимые для перестройки структуры хроматина (что известно при дифференцировке клеток). Вторая - активация синтеза ДНК в постулированной нами субпопуляции клеток онтогенетического резерва [14,56-59].

При адаптирующих воздействиях существенную роль, по предварительным

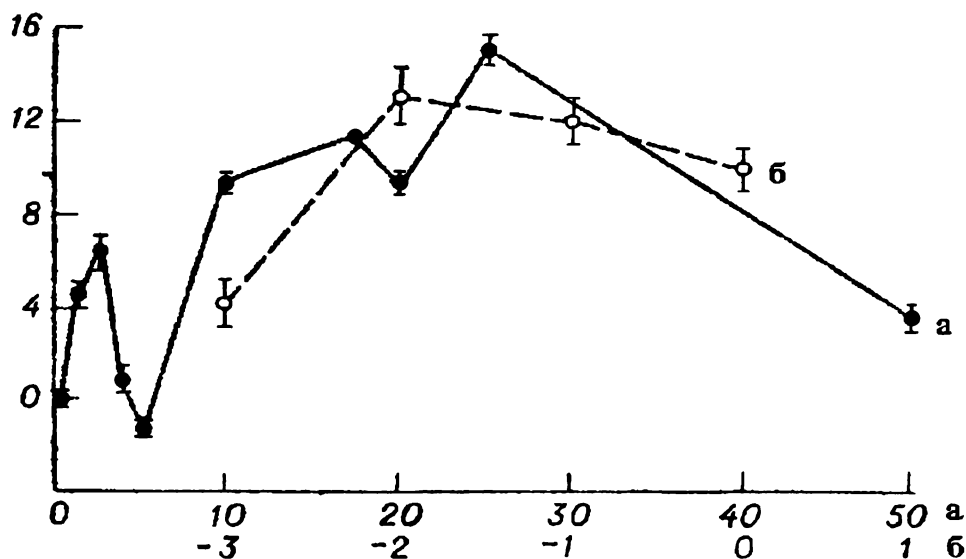


Рис. 1. Зависимость средних значений ядер в лимфоцитах человека от дозы облучения клеток в суспензии:

а – рентгеновское облучение (160 кВ); б – облучение в течение 4 часов  $\beta$ -частицами от  $^3\text{H}$ -тимидина, инкорпорированными в ДНК клеток.

По оси абсцисс верхний ряд цифр – доза, сГр; нижний ряд – lg активности изотопа, мКи/мл. По оси ординат – изменение площади ядра лимфоцитов в % от контроля

оценкам, играют изменения генной экспрессии. Выявление конкретных генов, принимающих участие в этих процессах, представляет принципиальный интерес. Перспективным подходом для решения указанной задачи может быть применение системного анализа белковых продуктов генной экспрессии, основывающегося на высокоразрешающем двумерном электрофоретическом фракционировании белков. Имеется информация о выявлении новых белков при адаптирующих воздействиях [47]. Нами также были проведены подобные исследования [48]. При этом впервые было показано, что эти белки экспрессируются после адаптирующей дозы не только в ФГА-стимулированных лимфоцитах, но и в лимфоцитах, находящихся в стадии  $G_0$ .

На фоне указанных, индуцируемых адаптирующими воздействиями, изменений ядерных параметров нами установлены существенные изменения координат изученных локусов хромосом. С-окрашивание позволяет идентифицировать в клеточном ядре прицентромерные локусы хромосом. Однако количество выявляемых таким образом локусов меньше их ожидаемого числа в ядре клетки. Это связано, по-видимому, с тем,

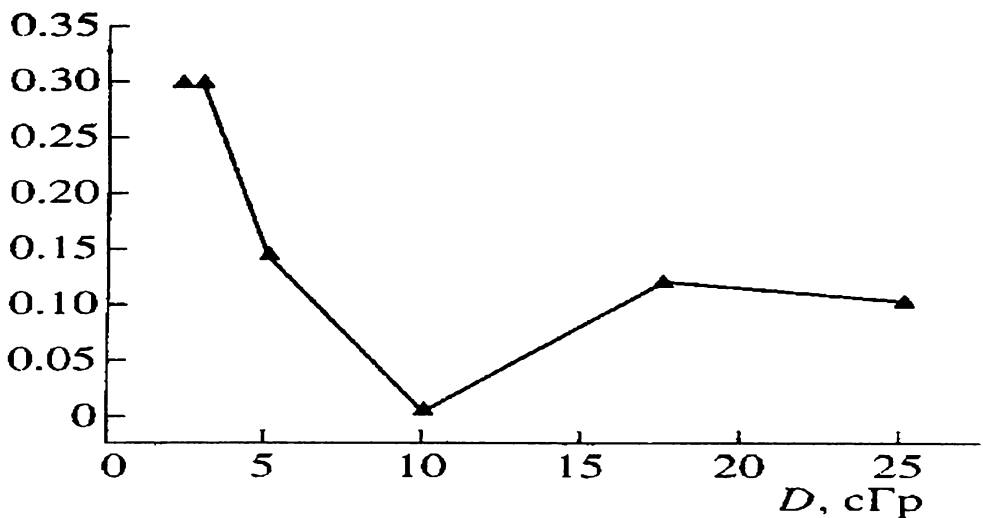


Рис. 2. Изменение включения  $^3\text{H}$ -тимидина в выделенных лимфоцитах периферической крови человека в зависимости от дозы рентгеновского облучения (160 кВ).

По оси абсцисс – доза облучения, сГр. По оси ординат – разность индексов репарации (ИР) в облученных и необлученных клетках, нормированная на ИР при 10 сГр

что прицентромерные районы ряда хромосом ассоциированы друг с другом и выявляются в виде одного окрашенного участка. Однако при адаптирующем воздействии количество выявляемых участков увеличивается, что указывает на расхождение ассоциатов [49,50] и тем самым увеличение степеней свободы для каждого из них. В табл. 2 представлено дозозависимое изменение числа выявляемых прицентромерных локусов хромосом. Естественно, что при распаде ассоциата размер выявляемых локусов уменьшается (табл. 2). На рис. 3 представлена дозовая зависимость средних расстояний от центра ядра выявляемых гранул – прицентромерных локусов хромосом. Видно, что уже при 3 сГр происходит смещение гранул в направлении от периферии к центру ядра.

В необлученных клетках выявлены корреляции между размерами ядер и рядом параметров, характеризующих прицентромерные участки хромосом (см. табл. 3 [49,50]). При облучении дозами 2,5 и 5 сГр эти корреляции полностью или частично сохраняются. Однако при дозах 25 сГр и выше они исчезают. Поскольку последние дозы при используемой мощности 0,16 Гр/мин выходят за пределы найденной нами для адаптирующих воздействий радиобиологической постоянной [60], можно полагать, что в некотором диапазоне доз до 25 сГр облучением инициируются преобразования

Ср. расстояния, отн. ед.

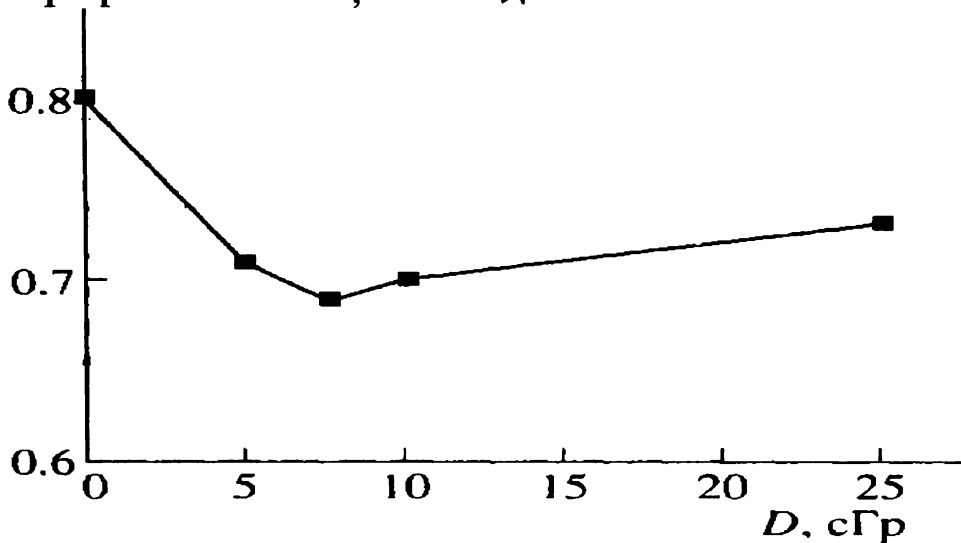


Рис. 3. Зависимость средних расстояний от центра ядра выявляемых прицентромерных локусов хромосом лимфоцитов человека от дозы рентгеновского облучения (160 кВ).

По оси абсцисс – доза облучения, сГр. По оси ординат – среднее расстояние от центра масс выявляемых при С-окрашивании прицентромерных участков хромосом, нормированное на радиус ядра лимфоцита

структурно-функциональной организации ядер, характерные для состояния, соответствующего их «адаптивному ответу». Таким образом, показано, что в этом случае действительно происходят перемещения исследованных локусов хромосом, необходимые, как мы постулировали выше, для репарации ДР ДНК с участием рекомбинации гомологичных последовательностей.

Однако приведенные выше данные не дают информации о поведении локусов гомологичных хромосом. Для выяснения этого вопроса с использованием системы анализа изображений и нерадиоактивной гибридизации ДНК-зонда, специфичного 1q12, был проведен анализ топологии центромерных районов обоих гомологов хромосомы 1 в пространстве ядер лимфоцитов человека [61].

Рис. 4 иллюстрирует расположение указанного зонда в ядре и метафазных хромосомах лимфоцитов. Как следует из рис. 5, 10 сГр вызывают смещение обоих исследуемых районов гомологов от периферии к расстоянию примерно 0,6 нормированного радиус-вектора и, как следует из рис. 6, их сближение. При 3 сГр аналогичное смещение происходит в меньшем количестве клеток. Следует отметить, что наблюдаемый



феномен отмечен через 2 часа после облучения. К 5 часам после облучения анализируемое смещение инициируется в большем, чем через 2 часа, количестве клеток (рис.7). Полученные нами гистограммы перемещений локусов хромосом в G<sub>0</sub>-лимфоцитах практически тождественны таковым при их движении в

Таблица 2. Изменения внутриядерных параметров, характеризующих прицентромержные участки хромосом в интерфазных ядрах клеток

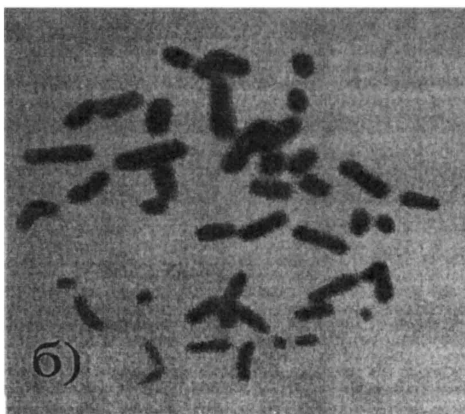
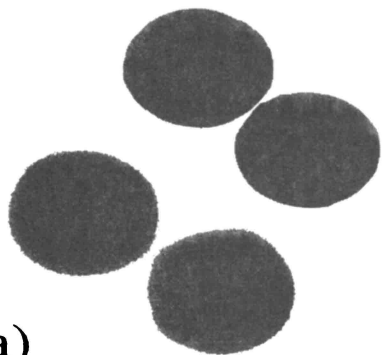
Доза облучения, сГр	Число выявляемых гранул (прицентромержных участков)	Средняя площадь гранул, мкм <sup>2</sup>
0	23±1	310±10
2,5	26±1	320±10
5	28±1	220±10
25	27±1	220±10
50	25±1	320±15

Таблица 3. Коэффициент корреляции между внутриядерными параметрами, характеризующими прицентромержные участки хромосом в контроле и после облучения

Доза облучения, сГр	Площадь ядра и число гранул	Площадь ядра и расстояние от центра ядра до центра гранулы	Число гранул и расстояние от центра ядра до центра гранулы
0	0,39 (b)	0,43 (a)	-0,07 (d)
2,5	0,52 (a)	0,48 (b)	0,25 (d)
5	0,51 (a)	-0,31 (d)	-0,41 (b)
25	0,36 (c)	0,13 (d)	0,16 (d)
50	0,23 (d)	0,12 (d)	-0,12 (d)

Уровни значимости: а – 0,001, b – 0,01, c – 0,05, d – корреляция отсутствует.

а)



б)

Рис. 4. Гибридизационные сигналы ДНК-зондов на центромержных локусах 1q12 гомологов хромосомы 1 в а) интерфазных ядрах лимфоцитов периферической крови человека и б) метафазных хромосомах тех же клеток

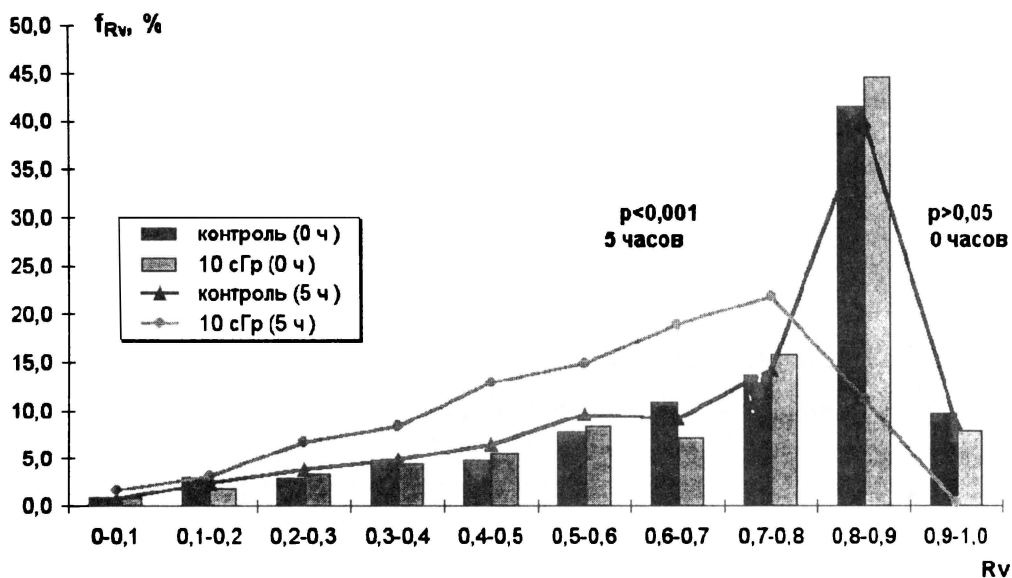


Рис. 5. Частотное распределение гибридизационных сигналов 1q12 по нормированному радиус-вектору в облученных и необлученных лимфоцитах (0 и 5 часов после облучения).

По оси абсцисс – нормированные значения радиус-вектора ядра клетки (0 – центр ядра); по оси ординат – относительное количество (%) выявляемых гибридизационных сигналов

процессе митоза (S- и G<sub>2</sub>-фазы цикла) [35]. Это указывает на независимость перемещений от клеточного деления.

Таким образом, полученные данные не противоречат высказанной нами гипотезе о том, что адаптирующие воздействия, направленные на подготовку клетки к репарации ДР, должны инициировать сближение гомологов хромосом, необходимое

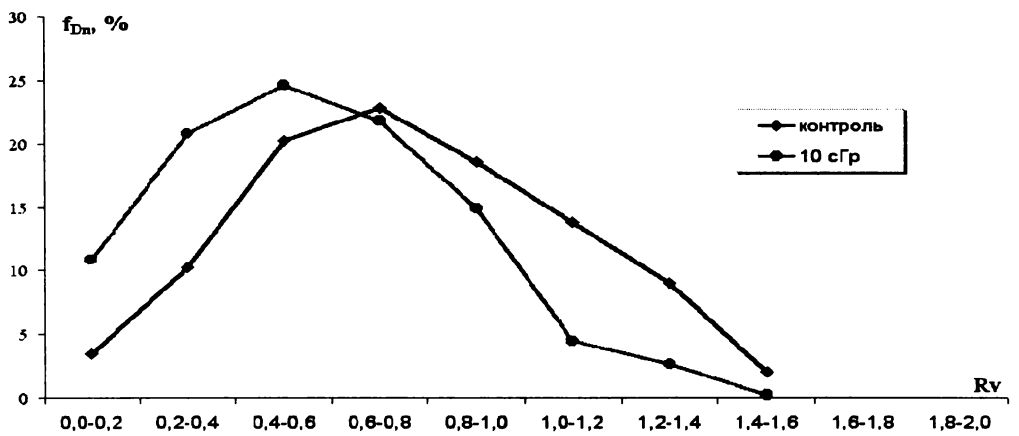


Рис. 6. Частотное распределение нормированных на радиус-вектор ядра клетки расстояний между гибридизационными сигналами lq12 в ядрах облученных (10 сГр) и необлученных лимфоцитов человека (5-часовая инкубация клеток).

По оси абсцисс – нормированные расстояния между гибридизационными сигналами. По оси ординат – относительное количество (%) клеток с данным расстоянием между гибридизационными сигналами.

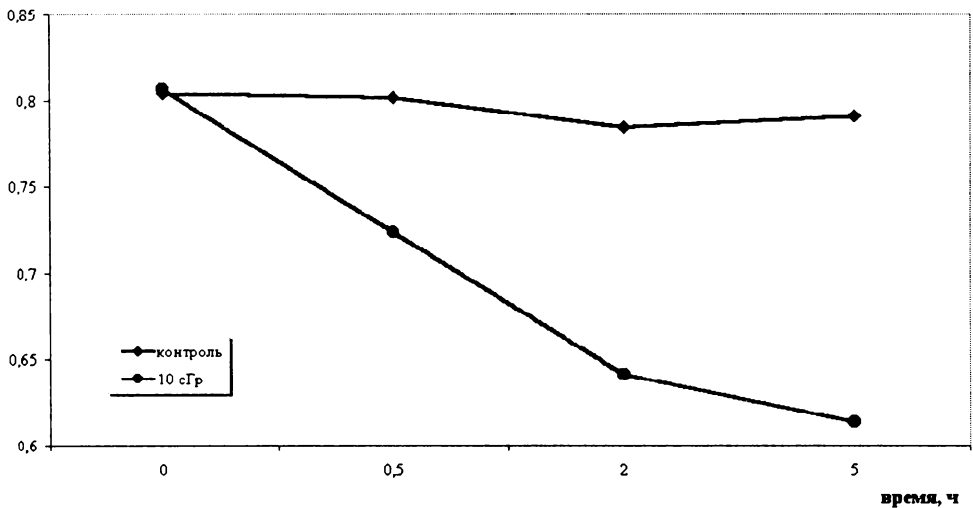


Рис. 7. Зависимость медиан распределений гибридизационных сигналов lq12 по нормированному радиус-вектору ядра клетки (0 – центр ядра клетки) от времени инкубации клеток после облучения.

По оси абсцисс – время после облучения клеток (10 сГр); по оси ординат – значения медиан.

для реализации рекомбинационного процесса, а подтверждают ее. Однако, и это необходимо особо акцентировать, такое перемещение центромерных локусов хромосом может лежать в основе нового механизма регуляции активности генов. В самом деле,

как показано в [62], в В-лимфоцитах продукты семейства Ikaros-генов колокализированы с центромерными локусами хромосом. В Т-лимфоцитах локализация белков этого семейства генов пока недостаточно выяснена [63]. В лимфоидных клетках Ikaros-комплекс играет существенную роль в созревании и дифференциации гомопозитических клеток. Существенно, что, как выяснено, в В-клетках совместно колокализированы центромеры, белки Ikaros-комплекса и ряд репрессированных генов [62]. Исходя из этого, авторы цитированной работы предложили следующий механизм регуляции транскрипции генов. Считая центромерные локусы хромосом неподвижными в ядре, они полагают, что перемещающиеся в пространстве ядра клетки гены, подходя к центромерным локусам и входя с ними в непосредственный и опосредованный контакт, репрессируются. Исходя из наших данных, подвижными являются центромерные локусы, которые, двигаясь среди хромосомной территории, включают или выключают те или иные гены. По-видимому, в пределах хромосомной территории находятся определенные стоп-участки, находясь в которых центромерные (а возможно, и другие) локусы хромосом фиксируются. Возможные механизмы, обуславливающие такие движения, обсуждаются в [45,64].

Исходя из вышеизложенного перемещение центромерных локусов хромосом в пространстве ядра клетки может оказаться не только необходимым для сближения соответствующих последовательностей ДНК гомологичных хромосом, но и фундаментальным механизмом включения (или подготовки к включению) генов, продукты которых необходимы для репарации ДР ДНК.

Поскольку перемещения локусов хромосом происходят при адаптирующих воздействиях, а сам феномен АО является мощным естественным антимуtagenным фактором, генетические или физиологические причины, приводящие к нарушению процесса передвижения локусов хромосом, будут приводить к увеличению числа ДР – первичных повреждений ДНК, лежащих в основе многих генетических патологий. Существенно, что гены, экспрессирующие белки, принимающие участие в процессе перемещения локусов хромосом, отличны от таковых, экспрессирующих собственно «ферменты репарации». Следовательно, нарушения в этих генах также должны приводить к увеличению частот делеции, инверсий, транслокаций, разрывов хромосом, потери гетерозиготности, внутри- и межхромосомных обменов и т.д. и связанных с ними наследственных и соматических генетических патологий. Мы не можем

исключить, что продукты генов при ряде патологий, характеризующихся повышенной частотой ДР, например BRCA1, BRCA2, ATM и NBS1, не принимают участия в процессах перемещений локусов хромосом, а мутации в этих генах препятствуют этим процессам. Эта новая проблема, несомненно, будет решаться. В первую очередь, вероятно, необходимо выяснить кинетику перемещений локусов хромосом в пространстве ядра клетки, кооперативность этих процессов в норме и при патологиях, для которых характерна нестабильность генома. Мы надеемся также, что выявляемые в клетках людей нарушения в перемещении локусов хромосом могут явиться надежным маркером, позволяющим отнести этих индивидов к группе риска возникновения генетических патологий, обусловленных нарушениями репарации ДР ДНК, а также дадут возможность найти средства, нормализующие эти процессы.

Поскольку, как было указано выше, в процессе ПСАО наблюдаются изменения в количествах экспрессируемых белков, можно было ожидать, что в этих случаях изменится активность рибосомных генов. В этой связи важна работа [65], в которой показана ассоциация между активностью ядрышка и перемещением центромер в период клеточного цикла. Нами впервые было показано [67,68], что при гибридизации продуктов рестрикционного гидролиза ДНК, выделенного из лимфоцитов человека, транскрипционно активная область 28S РНК рибосомного гена идентифицируется в виде двух фрагментов, обладающих разной электрофоретической подвижностью. Выяснено, что фрагмент I представляет собой собственно указанную область рибосомного гена (13,3 т.п. оснований), а фрагмент II - ту же область, но прочно связанную с тремя белками (молекулярные массы 43, 50-55 и 70 кДа). На рис.8 представлены данные [67] об изменении относительного количества фрагмента II, выщепляющегося при гидролизе ядер лимфоцитов рестриктазой RSA I в зависимости от дозы адаптирующего воздействия. При дозе 3 сГр количество фрагментов рДНК, связанных с белками, максимально. Функциональная роль этих белков пока не выяснена. Однако нельзя исключить, что один из них (70 кДа) участвует в Ку-зависимой регуляции  $\rho$ 1 I транскрипции и является субъединицей комплекса ДНК-зависимой протеинкиназы [69]. Вместе с тем, как указано ранее, репарация ДР по типу NHEJ является Ку-зависимым процессом. Поэтому можно ожидать, что связывание Ку-белков с транскрипционно активной областью рибосомного гена (в отличие от связывания с промотором этого гена при репрессии транскрипции рДНК) является

## Количество фрагмента, отн. ед.

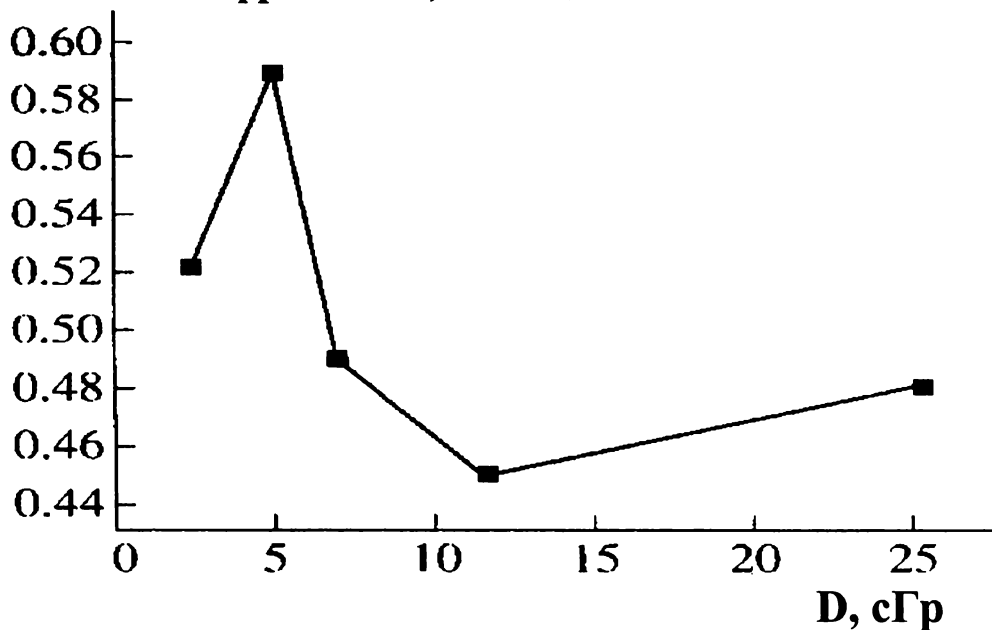


Рис. 8. Изменение количества фрагмента 28S РНК рибосомного гена, связанного с белками, нормированное на суммарное количество указанных фрагментов (связанных и не связанных с белками) в зависимости от дозы рентгеновского облучения.

По оси абсцисс – доза облучения, сГр. По оси ординат - относительное количество фрагмента 28S РНК рибосомных генов человека, связанного с белками

также подготовкой при адаптирующих воздействиях к репарации рДНК, для которой известен ряд особенностей [70].

Таким образом в процессе реализации ПСАО в ядрах клеток происходят существенные преобразования, направленные в конечном итоге на подготовку к репарации ДР ДНК. Невозможность реализации ПСАО должна приводить к нестабильности генома. Возникает вопрос: может ли быть такая нестабильность программируемой? Ранее мы предложили гипотезу о существовании субпопуляции клеток онтогенетического (КОР) или эволюционного резерва (КЭР), если эта субпопуляция относится к соматическим или половым клеткам соответственно [14, 56-59]. Ее суть состоит в существовании среди гетерогенной по составу популяции клеток данного типа программируемой малой субпопуляции, которая отвечает на малые дозы разнообразных генотоксических стимулов детерминированной реакцией - аутоиндукцией в ее клетках аномалий кариотипа и/или других наследуемых структурных перестроек генома. Появляющиеся при этом новые генетические

Таблица 4. Некоторые характеристики различных фракций лимфоцитов периферической крови человека в норме и при воздействии 0,03 Гр рентгеновского излучения (160 кВ) и ИЛ-2

№ фракции	Процентное содержание в нефракционированных лимфоцитах	Процент клеток с диаметром > 8 мкм	Нормированное включение 3Н-тимидина спонтанное включение метки во фракции, отн. ед.	Индекс репарации (УФ-облучение, 20 Дж/м <sup>2</sup> )	Нормированное на нормальные клетки индуцированное включение 3Н-тимидина		Аберрации хромосом (одиночные парные фрагменты, дисцентрики, кольца), процент аберрантных клеток		Процент апоптотических клеток			
					0,03 Гр	ИЛ-2 (17ед./мл)	Необлученные	0,03 Гр	Необлученные	0,03 Гр	Необлученные	5 ч инкубации
1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Нефракционированные	100	3	1	5	1,15	1,13	0,96	1,03	-	-	6	5
3	0,5-1,5	30	1,90	2,3	1,35	1,40	5,6	12,5	18	12	20	10
4	23	18	1,10	3,5	1,15	1,20	-	-	-	-	-	-
5	41	6	1,05	5,2	1,05	1,05	4,3	3,6	7	4	3	12
6	26	5	11,05	5,0	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: прочерк в графе означает "не определяли".

варианты после соответствующего отбора обуславливают выживание новой популяции клеток. Нами были предприняты попытки выделения такой субпопуляции из лимфоцитов периферической крови человека [56]. Как следует из табл. 4, клетки в 3-й фракции лимфоцитов имеют ряд параметров, которые позволяют считать их кандидатами на роль КОР. Действительно, для клеток этой фракции (следует иметь в виду, что 3-я фракция не состоит, а только обогащена предположительно КОР) характерны повышенное спонтанное включение  $^3\text{H}$ -тимидина, существенно повышенное число aberrантных клеток, ответ на ИЛ-2, значительный апоптоз. Последний определяли поклеточно с использованием терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TUNEL-метод). Принципиально, что при воздействии 0,03 Гр число апоптотических клеток (особенно в 3-й фракции) не только не увеличивается, а уменьшается. Этот парадоксальный результат нашел свое объяснение при анализе среды, в которой культивировали клетки. Оказалось, что она после облучения 0,03 Гр содержит достаточное количество фрагментов ДНК, проявленных при электрофоретическом анализе в виде нуклессомной "лесенки". Это обстоятельство указывает на то, что в период культивирования клеток после облучения часть из них подвергается завершённому апоптозу. Это важное обстоятельство может существенно снизить как частоту aberrантных клеток, так и их истинную долю после облучения. Нельзя исключить, что механизм столь высокой радиочувствительности 3-й фракции лимфоцитов связан с программируемой реакцией в этих клетках - их неспособностью к реализации ПСАО.

Таким образом, мы полагаем, что основной вклад в мутационный процесс для человека, индуцированный малыми дозами радиации, вносят программируемые реакции клеток. Если исключить последние, то остаются мутации, частота которых при малых дозах низка. Вероятно, это связано с тем, как показано выше, что ДНК-репарационный потенциал клеток эукариот достаточно велик. Кроме того, как показано для экспериментальных систем, в основном радиационно-индуцированные мутации имеют рецессивный характер [66]. Как отмечено в цитированной работе, при нынешнем уровне инбридинга вероятность образования гомозигот из несущих рецессивную мутацию индивидов достаточно мала. В этом плане и влияние радиационно-индуцированных мутаций на здоровье человека мало. Вероятно, иная ситуация может иметь место, если инбридинг высок [67].



Генетический вклад за счет программируемых реакций клеток имеет, как мы полагаем, две составляющие. Первая - иницируемая малыми дозами радиации, но программируемая аутогенерация генетических событий в КОР и/или КЭР. Наличие этих субпопуляций клеток и их реакция на внешний стимул есть способ выживания всей клеточной популяции на основе новых генетических вариантов. Однако появление последних может оказаться вредным для здоровья организма в целом. Вероятно, эти варианты должны элиминироваться иммунной системой. Эффективность функционирования последней и будет определять степень неблагополучия в организме за счет КОР или КЭР. Можно предположить, что аутогенерация генетических событий в КЭР или КОР обусловлена главным образом неэффективностью системы ДНК-репарации в этих клетках и программируемой невозможностью реализации в них ПСАО. Вторая составляющая связана с невозможностью (по генетическим или физиологическим причинам) или неполнотой реализации ПСАО. Если КЭР или КОР представляют малую субпопуляцию клеток, то, акцентируя 2-ю составляющую, мы имеем в виду преобладающее число клеток данной популяции. Например, как показано в работах [68, 69], радиация вызывает изменение положения в пространстве ядра клеток генов *ABL* и *BCR*. Изменения этих параметров наблюдаются также в необлученных клетках в процессе клеточного цикла. Однако в обоих случаях в малом числе клеток расстояния между соответствующими локусами хромосом 9 и 22 становятся малыми. Это событие, по мнению авторов, существенно увеличивает вероятность транслокации  $t(9:22)(q34:11)$  (филадельфийская хромосома), имеющей принципиальное значение в патогенезе хронической миелоидной лейкемии. Количество подобных примеров можно увеличить.

Особенно мы хотели бы отметить возможные медико-биологические последствия действия малых доз радиации при нормальной реализации ПСАО, т.е. связанные с осуществлением нормальных физиологических процессов в клетках. Так, выше было показано, что механизм воздействия малых доз радиации, стимулирующих естественную антимуtagenную реакцию клеток - адаптивный ответ, на первой стадии этой реакции (ПСАО) связан с перемещением локусов хромосом в пространстве ядра клетки. В то же время, как следует из цитированных выше работ, аналогичный процесс иницируется в ходе митотического цикла нормальных клеток. Таким образом, при реализации ПСАО клетка начинает выполнять новые функции, связанные с

подготовкой к репарации ДР ДНК. Другими словами, часть функций (перемещение локусов хромосом) клеток в ПСАО и при митозе достаточно однотипна. Однако из физиологии клеток и работ по клеточному циклу известно [70], что клетки в митотическом цикле прекращают выполнять свои основные функции, характерные для покоящихся дифференцированных клеток. При остром облучении реакция ПСАО обратима. Однако при хроническом воздействии малых доз радиации реакция ПСАО постоянно пролонгируется. Клетки, в которых осуществляется эта реакция, выполняют одну из своих функций, как в митозе (перемещение локусов хромосом), и тем самым не выполняют или частично выполняют свою другую нормальную функцию. Так, например, у ликвидаторов аварии на ЧАЭС радиация вызвала изменения преимущественно функциональных характеристик Т-лимфоцитов [71]. Длительное пребывание клеток (хроническое облучение) в несоответствующем норме функциональном состоянии - ПСАО (важно определить степень соответствия между ПСАО и раздражающим действием радиации [72]) - может в конечном итоге привести к органическим изменениям в определенных органах или тканях и связанным с этим патологиям. Естественно, в этом случае мы имеем дело с нестохастическим действием радиации и, соответственно, наличием порога. Не исключено, что отсутствие АО у лиц, подвергнутых действию облучения [73], и при ряде патологий [74], в том числе наследственных [75], обусловлено тем, что при использовании теста на АО в клетках этих индивидов ПСАО уже была реализована.

### **Список литературы**

1. Fischman H.K., Kelly D.D. // *Int. J. Neurosci.* 1999. V.99. P.201-219.
2. Серединин С.В., Дурнев А.Д., Вередников А.А. // *Бюлл. exper. биол. мед.* 1980. № 7. С.91-92.
3. Скорова С.В., Назарова Г.Г., Герлинская Л.М. // *Изв. Сиб. отд. АН СССР.* 1986. № 18. С.91-94.
4. Ингель Ф.И. Модификация мутагенных эффектов при сочетанном действии факторов окружающей среды: Автореф. докт. дисс. М., 2000.
5. Hartmann A., Plappert U., Raddatz K. et al. // *Mutagenesis.* 1994. V.9. P.269-272.
6. Dubrova Y.E., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G. et al. // *Nature.* '1996. V.380. P.683-686.

7. Dubrova Y.E. // 2nd Intern. Symp. "Chronic Radiation Exposure: Possibilities of Biological Indications". Chelyabinsk, 2000. P.56-57.
8. Гуськов Е.П., Шкурят Т.П. // Успехи совр. биол. 1989. Т.108. С.163-172.
9. Корогодин В.И., Корогодина В.Л., Файси Н. Семь концепций мутационного процесса: Препринт Р 19-89-328. Дубна: ОИЯИ, 1989. 20с.
10. Навашан М.С. // Биол. журн. 1933. Т.2. Вып.2-3. С.111-115.
11. Шапиро Н.И. // Биол. журн. 1933. Т.2. Вып.6. С.591-608.
12. Керкис Ю.Д. // Успехи совр. биол. 1940. Т.12. Вып.1. С.143-159.
13. Лобашев М.Е. // Вестн. ЛГУ. 1947. №8. С.10-29.
14. Спитковский Д.М. // Радиобиология. 1992. Т.32. Вып.3. С.382-400.
15. Корогодин В.И. // Радиобиология. 1982. Т.22. С.147-154.
16. Beckman K.D., Ames B.N. // *Physiol. Res.* 1998. V.78. P.547-581.
17. Feinendegen L.E. // *BELLE*. 1999. V.7. P.8-13.
18. Billen D. // *BELLE*. 1994. V.3. P.8-11.
19. Lieber M.R. // *Am. J. Pathology*. 1998. V.153. P.1323-1332.
20. Nelms B.E., Maser R.S., MacKay J.F. et al. // *Science*. 1998. V.280. P.590-592.
21. Haber J.E. // *Cell*. 1999. V.97. P.829-832.
22. Liang F., Han M., Romanienko P.J. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1998. V.95. P.5172-5177.
23. Richardson C., Moynahan M.E., Jasin M. // *Gen. Develop.* 1998. V.12. P.3831-3842.
24. Lamon A.I., Earnshaw W.C. // *Science*. 1998. V.280. P.547-553.
25. Cremer C., Munkel Ch., Granzow M. et al. // *Mutat. Res.* 1996. V.366. P.97-116.
26. Zink D., Cremer T., Saffrich T. et al. // *Human Genet.* 1998. V.102. P.241-251.
27. Карпухин А.В., Салимов А.Г., Карпухин С.А. и др. // Докл. РАН. 1995. Т.341. С.553-557.
28. Карпухин А.В., Готман Д., Карпухин С.А. и др. // Докл. РАН. 1994. Т.336. С.414-417.
29. De Boni U. // *Int. Rev. Cytol.* 1994. V.150. P.149-171.
30. Parc P.C., De Boni U. // *Life Sci.* 1999. V.64. P.1763-1718.
31. Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Втюрин Б.В. Приспособительная перестройка биоритмов. М.: Медицина, 1975. 184 с.
32. Shelby R.D., Hahn K.M., Sullivan K.F. // *J. Cell. Biol.* 1996. V.135. P.545-557.

33. Dolling Y.A., Boreham D.R., Brown D.L. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. V.72. P.303-311.
34. Hozak P., Hassan A.B., Jackson D.A. et al. // *Cell.* 1993. V.73. P.361-373.
35. Ferguson M., Ward D.C. // *Chromosoma.* 1992. V.101. P.557-565.
36. Груздев А.Д. // *Цитология и генетика мейоза* / Ред. В.В.Хвостова, Ю.Ф.Богданов. М.: Наука, 1975. С.184-201.
37. Спитковский Д.М., Андрианов В.Т., Писаревский А.Н. *Радиационная биофизика нуклеопротеида.* М.: Атомиздат, 1969. 176 с.
38. Спитковский Д.М. // *Биофизика.* 1966. Т. 11. С.1022-1025.
39. Камия М. *Движение протоплазмы.* М.: Мир, 1962. 306 с.
40. Френкель С.Ф. // *Физика сегодня и завтра.* Л.: Наука, 1973. С.176-270.
41. Андреев С.Г. // *Радиц. биол. Радиозэкология.* 1999. Т.39. С. 10-20.
42. Van den Engh G., Sachs R.K., Trask B.J. // *Science.* 1992. V.257. P. 1410-1412.
43. Sachs R.K., Van den Engh G., Trask B.J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V.92. P.2710-2714.
44. Ostashevsky J. // *Mol. Biol. Cell.* 1998. V.9. P.3031-3-40.
45. Altman H., Dolej I. // *Progr. in Mutation Research* /Ed. A.T.Natarajan. 1982. V.4. P.167-175.
46. Shadley J.D. // *Radiat. Res.* 1994. V.138. P.S9-S12.
47. Wolff S., Wiencke J.K., Afzar V. et al. // *Low Doses Radiations. Biological Bases of Risk Assessment* /Ed. K.F. Baverstock. London, 1989. P.446-454.
48. Спитковский Д.М., Лунга И.Н., Шишкин С.С. и др. // *Вестник РАМН.* 1992. № 4. С. 39-46.
49. Галызина Т.А., Спитковский Д.М. // *Радиобиология.* 1991. Т.31. С.606-611.
50. Спитковский Д.М., Ермаков А.В., Горин А.И. и др. // *Радиационная биология. Радиозэкология.* 1994. Т. 34. С.23-31.
51. Joiner M.C., Lambin P., Malaise E.P. et al. // *Mutat. Res.* 1996. V.358. P.171-183.
52. Wolff S. // *Environ. Health Perspect.* 1998. V.106. Suppl. 1. P.277-283.
53. Baverstock K.F., Will S. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1989. V.55. P.563-568.
54. Ward J.F. // *Proceeding 8th Int. Congr. Radiat. Biol.*/Ed. Fielden et al. London, 1987. V.2. P.162-168.
55. Wiencke J.K., Afzal V., Olivieri et al. // *Mutagenesis.* 1986. V.1. P.375-380.

56. Спитковский Д.М. // Радиобиология. 1992. Т.32. С. 382-400.
57. Spitkovsky D.M., Talyzina T.A. // Radiat. Protect. Dosimetry. 1995. V.62. P.23-36.
58. Спитковский Д.М. // Биохимия. 1997. Т.62. С.1503-1509.
59. Спитковский Д.М. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. С.145-155.
60. Спитковский Д.М. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т.35. С.346-348.
61. Салимов А.Г., Карпучин А.В., Кузьмина И.В. и др. // Третий съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Пушино, 1997. Т.1. С.40-41.
62. Brown K.E., Guest S.S., Smale S.T. et al. // Cell. 1997. V.91. P.845-854.
63. Cortes M., Wong E., Koipally J. et al. // Current Opinion in Immunol. 1999. V.11. P.167-171.
64. Спитковский Д.М. // Многоликость современной генетики человека. М.: Гилем; Уфа, 2000. С.99-125.
65. Haaf T., Steinlein C., Schmid M. // Exp. Cell Res. 1990. V.191. P.157-160.
66. Sankaranarayanan K. // Trends Genet. 1993. V.9. P.79-84.
67. Шевченко В.А., Кальченко В.А., Абрамов В.И. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. Вып.1. С.162-176.
68. Kozubek S., Lukasova E., Ryznar L. et al. // Blood. 1997. V.89. P.4537-4545.
69. Lukasova E., Kozubek S., Kozubek M. et al. // Hum. Genet. 1997. V.100. P.525-535.
70. Епифанова О.И. // Лекции о клеточном цикле. КМК Scientific Press. М., 1997. 144с.
71. Литвина М.М., Никонова М.Ф., Ярилин А.А. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1994. Т.34. Вып.4. С.598-602.
72. Рождественский Л.М. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. Вып.1. С.127-144.
73. Пелевина И.И., Николаев В.А., Готлиб В.Я. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1994. Т.34. Вып.6. С.805-817.
74. Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Алещенко А.В. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. Вып.1 С.106-112.
75. Засухина Г.Д. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. Вып.1. С.58-63.

# BYSTANDER EFFECT AND GENOMIC INSTABILITY. CHALLENGING THE CLASSIC PARADIGM OF RADIOBIOLOGY

*O.V. Belyakov<sup>1,2</sup>, M. Folkard<sup>2</sup>, C. Mothersill<sup>1</sup>, K.M. Prise<sup>2</sup>, B.D. Michael<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Radiation Science Center, Dublin Institute of Technology, 40-41 Lr. Kevin Street, Dublin 8, Ireland

<sup>2</sup>Gray Laboratory, Cancer Research Trust, PO Box 100, Mount Vernon Hospital, Northwood, Middlesex HA6 2JR, UK

## Introduction

Until recently, it has been commonly accepted that the biological consequences following radiation exposure are attributable to DNA damage. According to this paradigm, DNA damage occurs during or very shortly after irradiation of the nuclei in targeted cells, and the potential for biological consequences can be expressed within one or two cell generations [1]. A few lines of evidence have now emerged that challenge the classical effects resulting from targeted damage to DNA. These effects have also been termed "non-targeted" and include radiation-induced bystander effects, genomic instability, low dose hypersensitivity and induction of genes by radiation [2]. An essential feature of "non-targeted" effects is that they are particularly significant at low doses.

The radiation-induced bystander effect is a phenomenon whereby cellular damage (sister chromatid exchanges [3, 4], chromosome aberrations [5, 6], apoptosis [7, 8], micronucleation [9], transformation [10], mutations [11] and changes of gene expression [12, 13]) is expressed in unirradiated neighbouring cells near to an irradiated cell or cells (see Figure 1).

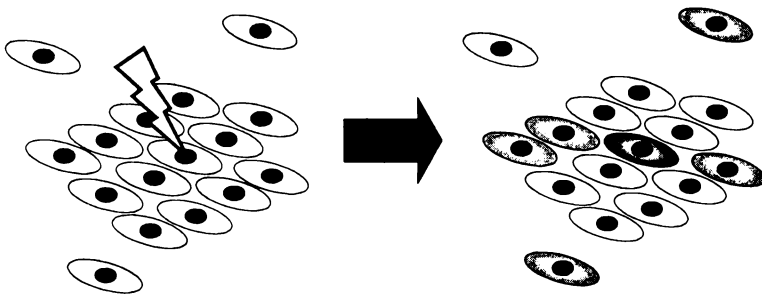


Figure 1. Scheme of the bystander effect. Directly damaged cell is highlighted dark grey; bystander damaged cells are highlighted light grey

In recent years, a few groups have demonstrated the existence of a radiation-induced bystander effect, in which damage is expressed in unirradiated neighbouring cells near to an irradiated cell or cells [4, 9, 13, 14].

The mechanisms of the bystander effect is not yet known. However, there is evidence that the bystander effect may have at least two separate pathways for the transfer of damage from irradiated cells to unirradiated neighbours: through gap junctions or by cell culture mediated factors.

Azzam and co-workers [12] have demonstrated that the bystander effect is dependent on gap junction intercellular communication in confluent cultures of primary human diploid fibroblasts exposed to low fluencies of  $\alpha$ -particles. They showed that p53 and p21 mediated pathways are activated. Hickman and co-workers reported that a p53-mediated signalling pathway could be activated in the bystander effect [13]. They studied effects of low-dose  $\alpha$ -particle irradiation of rat lung epithelial cells. Flow cytometric analysis of the fraction of cells with elevated levels of p53 protein detected an increased expression in a higher proportion of cells than were hit by an  $\alpha$ -particle.

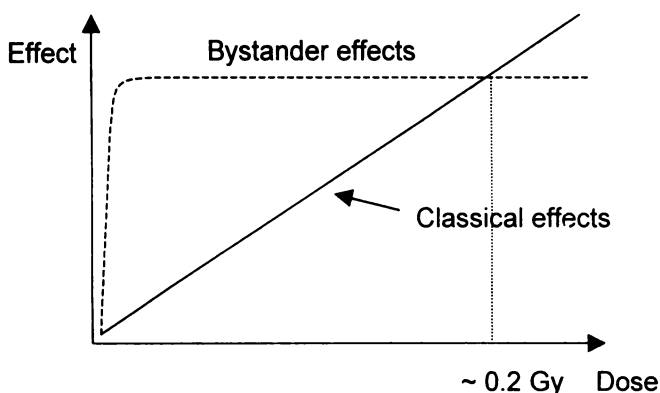
The second mechanism of the bystander effect proposed is mediation by secretion of factors into the culture medium [8, 15]. A series of studies [3, 16, 17] suggest a mechanism in which the irradiated cells secrete cytokines or other factors that act to increase intracellular levels of reactive oxygen species in unirradiated cells. Lehnert and co-workers demonstrated that the culture medium harvested from the cells irradiated with low fluencies of  $\alpha$ -particles could induce an increase in sister chromatid exchanges when incubated with unirradiated test cells. Mothersill and Seymour [18] reported data which suggest that the bystander effect does not depend on communication through gap junctions formed between cells in contact.

Genomic instability and the bystander effect are both non-targeted effects of irradiation. They have a cross-section much larger than the nucleus. Radiation-induced genomic instability is defined as a persistent elevation in the rate of *de novo* appearance of genetic changes (mutations, chromosome aberrations and micronuclei) within a clonal population [5]. There is as yet no evidence that the bystander effect persists for many generations. On the other hand, it was reported [19] that persistent genomic instability can be induced via a bystander mechanism. Another paper [6] demonstrated chromosomal instability in the clonal descendants of haemopoietic stem cells after irradiating murine bone

marrow with alpha-particles. The authors studied the effects of interposing a grid between the cells and the  $\alpha$ -particle source so that the surviving population consists predominantly of non-traversed stem cells. It was shown that the number of clonogenic cells transmitting chromosomal instability was greater than the number expected to be hit and survive. This evidence suggests that the initial cross-section for radiation damage is increased by the bystander effect, and cells that are affected by the bystander mechanism may remain at an increased risk of genetic change for many generations.

The bystander effect does not demonstrate a linear relationship to dose [3, 4, 9, 13, 14]. It is maximally induced by very low doses, suggesting a switch-on mechanism for its activation (see Figure 2).

Figure 2. Comparison of "classical" and "bystander" types of response to irradiation



The bystander effect contributes to a significant proportion of the overall mutant yield in the low-dose region by an apparently distinct mechanism from the "classical" radiation response. Our recent paper [9] demonstrated that irradiation of 1 fibroblast with 1  $^3\text{He}^{2+}$  particle would give a significant rise of bystander damaged cells from approximately 1% to 3% in the surrounding unirradiated population. Further increase of dose does not change the dose response. The general form of the bystander dose response curve illustrated in Figure 2, may, in respect of mutagenesis, for example, have implications for the applicability of the linear no-threshold (LNT) model in extrapolating radiation risk data into the low-dose region.

What is the relative contribution of "classical" and "bystander" effects to cell death? Seymour and Mothersill [20] used human keratinocytes to investigate this matter. They have



presented data showing that there is a very big bystander component at low doses but at doses of 0.5 Gy and above the direct effects of radiation begin to appear. The magnitude of the bystander effect is relatively constant and it appears to saturate at doses in the range of 0.03-0.5 Gy. After doses greater than 0.5 Gy, the clonogenic death curves are the combination of a dose-dependent non-bystander effect and a dose-independent bystander effect.

Just a few studies have been published on bystander effect in multi-cellular systems. The radiosensitivity of HPV-G and HaCaT epithelial cells lines irradiated within microcolonies (>50 cells) was found to be lower than irradiated as single cells [8, 15]. The paper by Bishayee and co-workers [21] detected a pronounced bystander effect in a V79 three-dimensional tissue culture model labelled with  $^3\text{H}$  when the isotope is localised in the cell nucleus and distributed non-uniformly among the cells. Jen and co-workers [22] found that the radiosensitivity of mouse kidney cells that are irradiated under *in vivo* conditions *in situ* or *in vitro* as fragments was higher than those irradiated *in vitro* as single cells.

### **Materials and methods**

The main aim of our project is to investigate the mechanisms involved in the bystander effect and how it contributes to genomic instability, after low-dose microbeam irradiation in normal porcine urothelial cell lines and primary explants.

Most of the experiments on the bystander effect have been performed with *in vitro* cell culture models. Our approach is development of a reliable *in vivo* like multicellular system for microbeam bystander experiments.

Urothelium has a very well-defined structure *in vivo* [23]. It is covered from the inside with four-five layers of urothelial cells (see Figure 3). The basal layer, next to *lamina propria* consists of proliferating cells. Two or three intermediate cell layers consist of non-dividing and partially differentiated cells. The superficial cell layer is located close to the *lumen* and consists of fully differentiated cells.

The ureter primary explant technique [24] enables us to study bystander effects and genomic instability under *in vivo* like conditions where stem and differentiated cells are present. Urothelial outgrowth reconstructs *in vivo* like microstructure with normal epithelial

stratification. This approach is an intermediate stage between an *in vivo* system and cell culture.

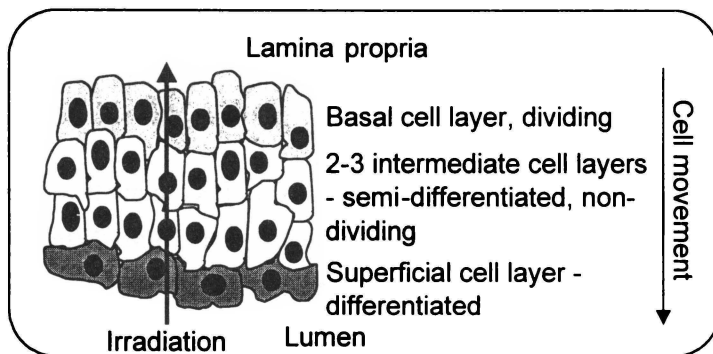


Figure 3. Microstructure of urothelium *in vivo*

The porcine ureter samples were obtained from 10-72 week old swine during a post-mortem examination<sup>1</sup>. Cultures were normally established within 24 hours. After 2-3 days of incubation the media was replaced with serum-free Keratinocyte Growth Medium. The “two-media” technique was developed by Mothersill [24] to avoid contamination of the outgrowth with fibroblasts.

The Gray Laboratory charged particle microbeam [25, 26] technique is a powerful tool for investigating mechanisms of genomic instability and bystander effects. It allows the irradiation of single cells with a precise number of particles.

All irradiations were performed with  $^3\text{He}^{2+}$  ions, which have almost identical track structure to that of  $\alpha$ -particles. Tissue samples or the explant outgrowth were irradiated through the base of a 1.5  $\mu\text{m}$  mylar-based microbeam dish. Cell nuclei were visualised by staining with 1  $\mu\text{M}$  Hoechst 33258 in medium for 1 hour before irradiation. During the irradiation cells or tissue sections were buffered with HEPES medium. Samples were incubated after irradiation at 37°C in 95% air and 5%  $\text{CO}_2$  for 7-24 days.

Two main protocols for irradiation were used:

---

<sup>1</sup> We would like to express our gratitude to Dr. Mohi Rezvani and Neil Hubbard (Research Institute, University of Oxford, Churchill Hospital) for provision of the pig ureter samples.

1. Irradiation of 10 individual cell nuclei each with  $10^3$   $^3\text{He}^{2+}$  (100 keV/ $\mu\text{m}$ ) particles distributed either on the periphery or at the centre of the 7-10 day old explant outgrowth. The energy of the  $^3\text{He}^{2+}$  particles was typically about 3.5 MeV and their range in water or tissue was about 25  $\mu\text{m}$ . This range is long enough to traverse the mylar membrane and the cells attached to it. The irradiation was performed with high ( $\sim 2$   $\mu\text{m}$ ) precision and the number of delivered particles was counted with a particle detector.

2. Pre-irradiation of a 2  $\mu\text{m}$  radius spot in the ureter tissue (positioned epithelium side down) with  $10^3$   $^3\text{He}^{2+}$  particles before seeding. Samples were irradiated with the maximum possible energy of  $^3\text{He}^{2+}$  beam about 5 MeV (LET 70 keV/ $\mu\text{m}$ ). The range in water for this energy is approximately 75  $\mu\text{m}$ . This is long enough to traverse the four urothelial cell layers of a ureter sample.

The samples were fixed either 3 (protocol 1) or 7 (protocol 2) days after irradiation and stained with 0.5% PBS solution of acridine orange. Samples were scored for the presence of apoptotic and micronucleated cells measured as total cell damage [27].

## Results

The results of our experiments, with targeting of single cells in the explant's outgrowth and tissue sample irradiation, demonstrated a significant bystander effect measured as an increased fraction of damaged cells.

The results of experiments where 10 cells were irradiated at the periphery of pig urothelium explant outgrowth with  $10^3$   $^3\text{He}^{2+}$  particles are shown in Fig. 4.

The fraction of damaged cells (apoptotic and micronucleated, scored on day 3 after irradiation) was considerably higher in samples irradiated at the periphery, where actively proliferating cells are located, in comparison with the control. Typically 1/10 of damaged cells were apoptotic, according to the morphological criteria. Every irradiated cell produced approximately a thousand additional damaged cells. The fraction of damaged cells was obtained by dividing of the number of apoptotic and micronucleated cells within the entire explant by the total number of cells scored.

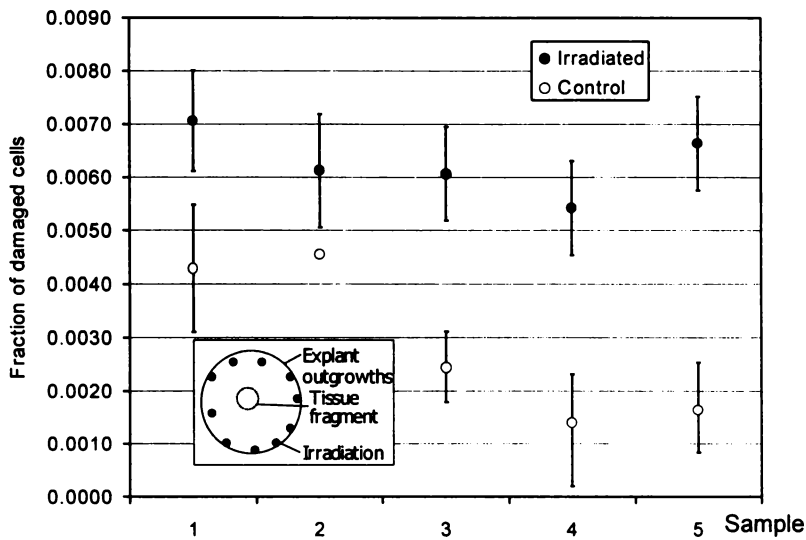


Figure 4. 10 cells irradiated at the edge of explant ( $10^3 \text{He}^{2+}$  particles/cell) have produced massive bystander effect

We did not find a statistically different level of damaged cells after irradiation of 10 cells with  $10^3 \text{He}^{2+}$  particles at the centre of a pig urothelial explant outgrowth, where only terminally differentiated cells are present (see Figure 5).

The impact of pre-irradiation of a pig ureter tissue fragment with  $10^3 \text{He}^{2+}$  particles within a  $2 \mu\text{m}$  radius spot was tested. Seven days later they were fixed and scored for total cell damage within the urothelium explant outgrowth. The fractions of damaged cells obtained in pre-irradiated samples were statistically higher than in control ones (see Figure 6).

## Discussion

The increase in the fraction of damaged cells detected after microbeam irradiation of 10 cells within the actively proliferating regions or after pre-irradiation of tissue fragments is due to a bystander effect. This is indicated by the fact that a small number of particles delivered to a small number of cells have produced massive cellular damage. One-two

thousand additional damaged cells are produced after irradiation of either only 10 cells or a 2  $\mu\text{m}$  radius spot on a tissue sample.

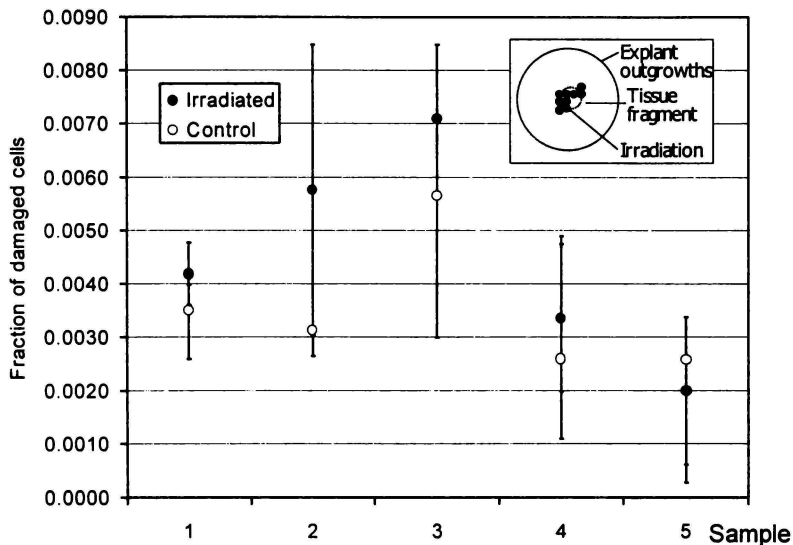


Figure 5. 10 cells irradiated at the centre of explant ( $10^3 \text{He}^{2+}$  particles/cell) have not produced a bystander effect

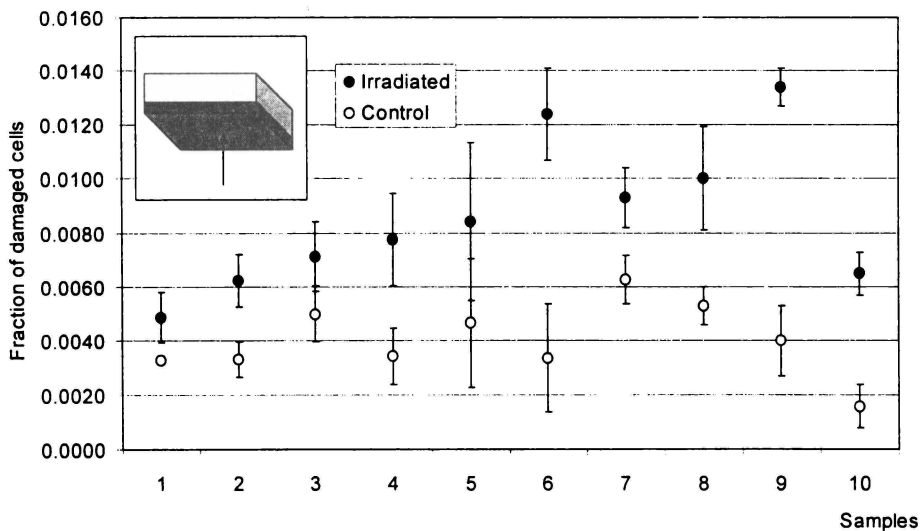


Figure 6. A 2  $\mu\text{m}$  region of each sample was pre-irradiated with  $10^3 \text{He}^{2+}$  particles, samples were then explanted and the fractions of damaged cells scored. The pictogram states that ureter samples were irradiated from the side of the epithelium

This finding demonstrates that the bystander effect in an epithelial system with highly developed intercellular communication under *in vivo*-like conditions could be more substantial than in a purely *in vitro* fibroblast system (compare to [9]) after low-dose microbeam irradiation. The data also suggest a cascade mechanism of bystander cell damage induction.

The discovery of a bystander effect is important for understanding the dose-response mechanisms relevant to low-dose irradiation *in vivo*. One important question is whether the bystander effect is a *protective mechanism* or whether, conversely, it amplifies the number of cells damaged by the isolated radiation tracks of low-dose exposures.

One theory, supported by the experimental data obtained during this project, is that a main function of the bystander effect is to decrease the risk of transformation in a multicellular organism exposed to radiation. We speculate that individual cells within a tissue may not have the ability to detect irradiation such that an individual cell response is not expressed. An integrated multicellular system may be able to detect damage from irradiation and respond to it by removing a *functional group* of cells, which could be *potentially* damaged. Such a mechanism of co-operative response would make the system much more robust. This mechanism would work only for low doses of irradiation (below ~0.1-0.2 Gy, depending on system and type of radiation) because only in this case is the damage localised within a small fraction of the cell population.

In some systems, the most convenient way to remove potentially damaged cells is via apoptosis. In particular, apoptosis allows the removal of affected cells without a negative impact on other cells. However many apoptotic pathways are controlled by cellular signals, which would also enable the selective removal of certain functional groups of cells. Another way to isolate damage is to prompt affected cells into irreversible differentiation. We have obtained some results with the ureter explant system which support this mechanism (data not shown). Underlying this theory is that a normal 3-dimensional tissue microarchitecture is essential for the manifestation of the bystander effect.

The relation between the bystander effect and genomic instability is not clear. We know that both phenomena are non-targeted effects of irradiation and greatly increase the cross-section of delayed radiation damage. There are suggestions that genomic instability

could have a protective effect. It was shown [28] that X-ray induced genomic instability, as measured by chromosomal instability, in GM10115 human-hamster hybrid cells can lead to the development of cell variants that are more resistant to radiation. Further, these results suggest that the process of chromosome instability might provide some selection for more radioresistant variants.

On the other hand, our experiments with irradiation of ureter tissue fragments demonstrate that genomic instability (i.e. *de novo* appearance of micronucleation) and the bystander effect could be closely linked. Two-photon microscopy measurements demonstrated that the probability of hitting only 1, 2, 3 or 4 nuclei by a single track from the microbeam would be 7, 27, 25 and 41 % respectively. The probability of hitting *at least* 1 nucleus would be more than 99%. 7 days later thousands of additional damaged cells were registered. We believe that a cascade mechanism of bystander cell damage induction gave this effect during the initial stage. However we cannot rule out a contribution of genomic instability (probably, bystander-induced) on the later stages.

### References

1. Grosovsky A.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V.96. P.5346-7.
2. Ward J. // Radiat. Res. 1999. V.151. P. 92-117.
3. Lehnert B.E., Goodwin E.H. // Cancer Res. 1997. V.57. P.2164-71.
4. Nagasawa H., Little J.B. // Cancer Res. 1992. V.52. P.6394-6.
5. Little J.B., Nagasawa H., Pfenning T., Vetrovs H. // Radiat. Res. 1997. V.148. P.299-307.
6. Lorimore S.A., Kadhim M.A., Pocock D.A., Papworth D., Stevens D.L., Goodhead D.T., Wright E.G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. V.95. P.5730-3.
7. Mothersill C., Stamato T.D., Perez M.L., Cummins R., Mooney R., Seymour C.B. // Br. J. Cancer 2000. V.82. P.1740-6.
8. Mothersill C., Seymour C. // Int. J. Radiat. Biol. 1997. V.71. P.421-7.
9. Prise K.M., Belyakov O.V., Folkard M., Michael B.D. // Int. J. Radiat. Biol. 1998. V.74. P.793-8.
10. Sigg M., Crompton N.E., Burkart W. // Radiat. Res. 1997. V.148. P.543-7.
11. Zhou H., Randers-Pehrson G., Waldren C.A., Vannais D., Hall E.J., Hei T.K. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V.97. P.2099-104.

12. Azzam E.I., de Toledo S.M., Gooding T., Little J.B. // *Radiat. Res.* 1998. V.150. P.497-504.
13. Hickman A., Jaramillo R., Lechner J., Johnson N. // *Cancer Res.* 1994. V.54. P.5797-800.
14. Deshpande A., Goodwin E.H., Bailey S.M., Marrone B.L., Lehnert B.E. // *Radiat. Res.* 1996. V.145. P.260-7.
15. Cummins R.J., Mothersill C., Seymour C.B., Johns H., Joiner M.C. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1999. V.75. P.225-32.
16. Lehnert B.E., Goodwin E.H. // *Environ. Health Perspect.* 1997. V.105. P.1095-101.
17. Narayanan P.K., Goodwin E.H., Lehnert B.E. // *Cancer Res.* 1997. V.57. P.3963-71.
18. Mothersill C., Seymour C.B. // *Radiat. Res.* 1998. V.149. P.256-62.
19. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. // *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR V)*. Washington, DC: National Academic Press, 1990.
20. Seymour C.B., Mothersill C. // *Radiat. Res.* 2000. V.153. P.508-11.
21. Bishayee A., Rao D.V., Howell R.W. // *Radiat. Res.* 1999. V.152. P.88-97.
22. Jen Y., West C., Hendry J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991. V.20. P.1243-8.
23. Southgate J., Kennedy W., Hutton K.A., Trejdosiewicz L.K. // *Cell Adhes. Commun.* 1995. V.3. P.231-42.
24. Mothersill C. // *Radiat. Res.* 1998. V.150. P. S121-5.
25. Folkard M., Vojnovic B., Prise K.M., Bowey A.G., Locke R.J., Schettino G., Michael B.D. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. V.72. P.375-85.
26. Folkard M., Vojnovic B., Hollis K.J., Bowey A.G., Watts S.J., Schettino G., Prise K.M., Michael B.D. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. V.72. P.387-95.
27. Abend M., Rhein A., Gilbertz K., Blakely W., Van Beuningen D. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1995. V.67. P.315-26.
28. Limoli C.L., Corcoran J.J., Jordan R., Morgan W.F., Schwartz J.L. // In: *47th Annual Meeting of the Radiation Research Society*, Albuquerque, New Mexico, USA, 2000. P.175.



**PHENOGENETICS OF MEIOSIS IN RYE, *Secale cereale*,  
AND ITS APPLICATION TO HUMAN MEIOSIS**

*Yu.F. Bogdanov<sup>1</sup>, S.P. Sosnikhina<sup>2</sup>, V.G. Smirnov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>N.I.Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow 117809,  
Russia; e-mail: bogdanov@vigg.ru

<sup>2</sup>Department of Genetics and Breeding, St.Petersburg State University, St.Petersburg 199034,  
Russia

N.W. Timofeeff-Ressovsky is well known as one of the pioneers of phenogenetics. In 1925, when studying the *radius incompletus* mutation in *Drosophila funebris*, he discovered the phenomena of penetrance and expressivity of gene manifestation, first published in Russian in 1925 [1]. The terms Penetrantz (penetrance) and Expressivitaet (expressivity) were first used in Western literature by N.W. Timofeeff-Ressovsky and O. Vogt in 1926 [2].

These terms describe the fact of manifestation or non-manifestation of the mutant phenotype (penetrance) and the degree of alteration of the penetrant mutant character (expressivity), both depending on the number of internal (genotype and physiological) and external (environmental) modifying factors. Since that time, these phenomena (and terms) have been basic for genetics, and are the subjects of phenogenetics.

In this paper, we demonstrate that penetrance and expressivity of mutant genes are typical for gene expression at the cellular level. Moreover, these phenomena can be observed in the course of meiosis, since meiosis itself is regulated by specific genes.

The evolutionary conservative process of meiosis is controlled by hundreds of genes. Among them are common cell division cycle genes, as well as genes specific for meiosis only. In budding yeast, *Saccharomyces cerevisiae*, about 1400 genes function in the course of meiosis, of which ca. 560 genes are meiosis-specific. About 360 of these genes have been identified and their molecular organization and cellular (meiotic) phenotypes were studied by the end of 1999 (see [3] for references). In *D. melanogaster*, only 82 meiotic genes have been identified to date [4].

Cytology of meiosis is difficult to study both in *S. cerevisiae* and *D. melanogaster*. Some higher plants are more favorable for cytological studies of meiosis. The genetic collection of rye, *Secale cereale* (2n=14), established in Peterhof by V.G. Smirnov and S.P. Sosnikhina, provides good material for studying the expression of meiotic genes [5]. The collection was

developed on the basis of self-pollinated inbred lines of rye. It contains spontaneous meiotic mutations isolated from field populations by hybridization of individual plants with plants from self-fertile lines, followed by their inbreeding.

Twenty two spontaneous meiosis-specific mutations were identified originally in inbred rye plants by Sosnikhina et al. [5]. Most of them result in plant sterility. The mutations were identified among sterile plants by genetic and cytogenetic analysis. The light microscope analysis of pollen mother cells (PMCs) was followed by the analysis of their surface-spreads under the electron microscope to discriminate the mutant phenotypes at meiotic prophase I, since at the light microscope level, the meiotic phenotypes of most of the mutations differ only quantitatively, i.e. by the number of univalent chromosomes at metaphase I (Fig.1).

According to the meiotic phenotypes precisely studied under light and electron microscopes (in Peterhof and Moscow, respectively), these mutations were classified by us into five types: (1) Strongly asynaptic mutations; (2) Moderately asynaptic ones; (3) Mutations of heterologous synapsis; (4) Mutations affecting ultrastructure of synaptonemal complex *per se*; (5) Mutations affecting meiotic chromosome condensation and meiotic chromosome cycle.

Here, we discuss four types of these mutations (types 1 - 4 above) affecting the process of meiotic chromosome synapsis. The expression of these mutations was studied at the ultrastructural level. The mutations of four types affect the formation of the synaptonemal complexes (SCs) which are involved in chromosome pairing and chiasma formation during meiotic prophase I [6].

The mutation *mei6* (type 4) is of a minute type. It leads to local anomalies in the development of the proteinaceous lateral elements of SCs, namely to the formation of unusual protrusions (thorns) of the SC lateral elements which often make bars between the lateral elements of SC [7] (Fig. 2). The mutation has 100 % penetrance at the organism level in three generations of self-pollinated plants, and, on average, 69 % penetrance in the population of meiotic cell within an individual anther. It has low expressivity:  $5.2 \pm 0.52$  bars per complement of seven SCs in meiotic cell nucleus. We found that formation of bars interferes with formation of recombination nodules which are ultrastructural intermediates of the chiasma formation process. If a subterminal bar was formed in some SC, no recombination nodules were observed in this subterminal bivalent region typical for chiasma formation in rye [7]. The mutation demonstrates an example of highly penetrating but slightly expressing gene.

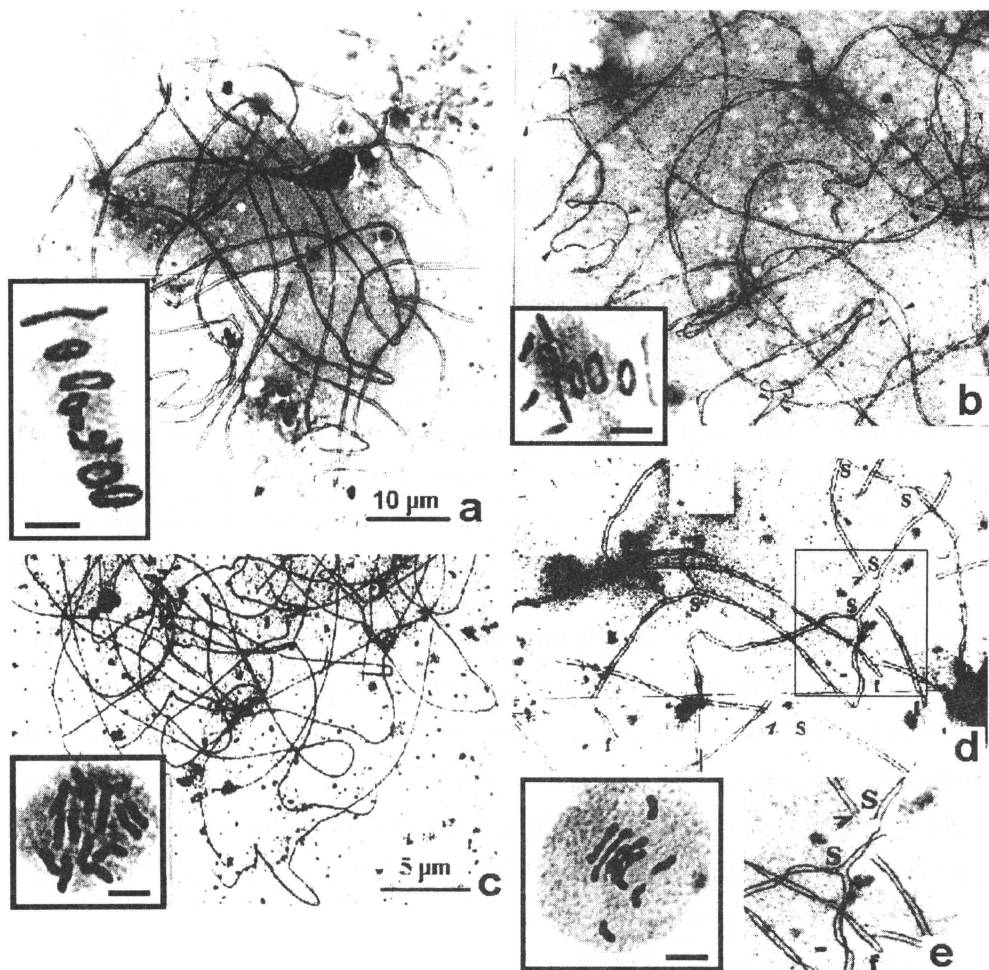


Fig.1. Light photomicrographs of metaphase I (in fat-line rectangles) and electron photomicrographs of SCs at prophase I in PMCs of rye, *Secale cereale*; a – wild type: normal synapsis with full complement of SCs and seven bivalents in MI; b – mutation *sy3*: partial asynapsis (small arrowheads) and four univalents in MI; c - mutation *sy1*: complete asynapsis and 14 univalents in MI; d and e (enlarged fragment from d) – mutation *sy10*: heterologous synapsis with switches (S), foldbacks (f), and gaps (>) of the lateral elements of the SCs (see text), four univalents in MI. Scale bars in fat-line rectangles – 10  $\mu\text{m}$

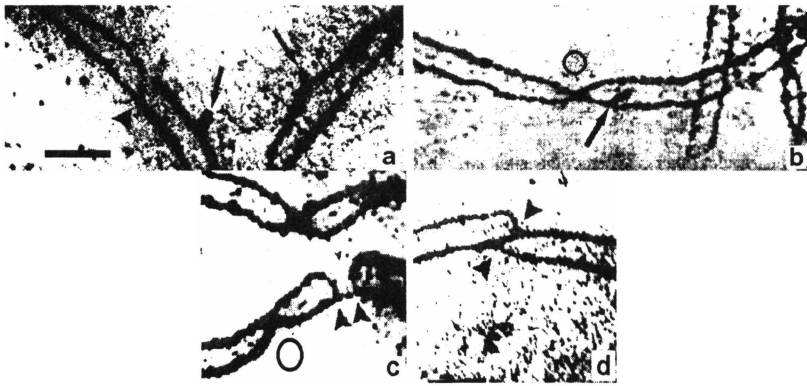


Fig. 2. Protrusions (thorns) of the SC lateral elements, and bars between the lateral elements in the synaptonemal complexes in PMCs of the rye mutant *mei6*. Arrows – thorns, arrowheads – bars, open circles – twists of the lateral elements. The gap in SC is seen between the two arrowheads in c. Scale bar – 1  $\mu$ m

Mutations of types 1 to 3 disturb the process of chromosome synapsis and chiasma formation. The mutations differ by the number of chiasmata and univalents at the metaphase I stage of meiosis in PMCs. Achiasmatic chromosomes are visualized as univalents. As usual in such cases, segregation of the univalents in anaphase I was irregular and resulted in pollen and plant sterility. Mutations of type 1 are “strong”. They cause, on average, from  $8\pm 0.1$  to  $14\pm 0.1$  univalents per PMC [8,9]. A single mutation of type 2 (*sy3*) is “weak”. It induces the appearance of two to four univalents. Type 3 mutations are intermediate in their strength. Analysing SC development at meiotic prophase I, we found that the mutations of types 1 and 2 induce, with different expressivity, chromosome asynapsis (Figs. 1 b,c), while the mutations of type 3 induce partially heterologous synapsis (Figs. 1 d, e) which also causes the achiasmate and univalent condition of several chromosome pairs at metaphase I. Two of five mutations attributed to type 3 were described by us elsewhere [10, 11].

The strongly asynaptic mutation *sy9*, which belongs to type 1, is the most interesting for the purpose of this paper. Because of sterility, it was impossible to obtain progeny of the mutant plants and study penetrance of these mutations in its classical form. Instead, mutant homozygotes were obtained in each generation of inbred lines (families), either by self-pollination of individual heterozygous plants or as  $F_2$  progenies after individual crosses of plants from inbred lines with plants from cross-pollinating line. These two categories of field

experiments were carried during 1980-2000 in Peterhof at the experimental field of the Biological Research Institute of St. Petersburg State University.

The Table shows the distribution of PMCs of *sy9* homozygotes according to the number of univalents revealed in these two categories of experiments. About 6.5 % of PMCs had no univalents in inbred progenies. Additionally, we found that the mutants, originating from the same families, differed according to the range of univalent number per PMC. Usually, the mutant plants fell into two subtypes with wide (A) and narrow (B) ranges of variability. The Table shows that seven mutant plants from F<sub>2</sub> progeny of family 259 were of subtype A, while seven other F<sub>2</sub> demonstrated subtype B. Among subtype A mutants the number of univalents per cell varied from 2 to 14, while in subtype B the range was from 8 to 14. Subtype A mutant plants originating from this family had only 18.8 % of cells with 14 univalents (78 cells of 416 cells studied). These cells were completely asynaptic. In contrast, subtype B mutant plants originating from the same family had as many as 79.9 % cells with 14 univalents (432 cells of 541 cells studied). Subtypes A and B could be considered as manifesting different expressivity of the mutant allele. Additionally, subtype B mutants were the strongest asynaptics.

Table. Distribution of pollen mother cells according to univalent number at metaphase I in the asynaptic mutant *sy9* (mean,  $\bar{x}$ , and standard error, *S.E.*, indicated)

Family #, or inbred line, and subtype	Number of plants	Number of cells	Univalent number per cell, $\bar{X} \pm S.E.$	Proportion (%) of cells with univalents							
				0	2	4	6	8	10	12	14
258 F <sub>2</sub> (A)	5	274	9.2 ±0.23	-	4.4	13.5	15.0	15.0	12.4	17.4	22.3
258 F <sub>2</sub> (B)	4	301	13.1 ±0.08	-	-	-	-	1.0	11.0	20.6	67.4
259 F <sub>2</sub> (A)	7	416	10.7 ±0.12	-	0.2	1.2	5.0	18.5	27.7	28.6	18.8
259 F <sub>2</sub> (B)	7	541	13.5 ±0.04	-	-	-	-	0.2	3.9	16.1	79.9
Inbred (A)	9	463	2.0 ±0.19	6.5	3.0	2.6	3.5	5.2	12.1	18.1	49.0
Inbred (B)	7	563	13.6 ±0.04	-	-	-	-	-	1.1	18.5	80.4

The mutants segregating in the self-pollinated inbred line demonstrated the most intriguing distribution (see the Table). After self-pollination of plants heterozygous for the *sy9* allele, 16 plants homozygous for *sy9* found in the progeny also fell into two subtypes, A and B. Nine plants of subtype A had 6.5 % of PMCs (30 cells of 463 cells studied) without any univalents,

which were visually normal metaphase I cells, and 49 % of PMCs (227 cells of 463 cells studied) had 14 univalents, i.e. metaphase I cells with complete asynapsis. Seven plants of subtype B demonstrated strong asynapsis. Among these cells there were no normal cells without univalents, only 1.1 % of cells (6 cells of 563 cells studied) had 10 univalents, but 80.4 % of cells had 14 univalents, i.e. were completely asynaptic ones.

Taking into account 6.5 % of PMCs without univalents, and speaking about manifestation of the mutant allele at the cellular level, can we say that the *sy9* allele is not penetrant in these 6.5 % of meiotic cells? It seems that the answer is: yes. On the other hand, it could be said that here we just have wide variation of expressivity of the mutant character which includes the class without any univalents, i.e. 0 class. Meanwhile, there is an argument against this viewpoint: the distribution of the PMCs in the penultimate row of the Table is of the parabolic type, with minimal frequency of cells in the classes with two to six univalents per cell and two maximums of 0, and 14 univalents. The probability of random occurrence of 6.5 % cells ( $30 \pm 5$  cells) in 0 class is  $p_0 < 0.0001$ . The probability of the random difference between cell number (frequency) in classes 0 and 2 (6.5 % and 3 %, respectively) is  $p_{dif} = 0.013$ . Thus, we can say that the *sy9* allele is non-penetrant in 6.5 % of meiotic cells, i.e. in the cells without univalents.

All the above means, first, that the *sy9* allele is not fully penetrant at the cellular level in the mutant plants. Second, expressivity of this allele, at the organism level, could be measured by variability of the number of univalents in different meiotic cells within the same anther or between anthers of the same plant. Third, all the plants with the mutant phenotype fell into two subtypes: one with considerably weak and widely variable expressivity of *sy9* (subtype A), and the other with strong and less variable expressivity of *sy9* (subtype B).

We cannot test penetrance of the mutant allele directly at the organism level, i.e. in the progeny of the *mutant* plants, as soon as such progeny could not be obtained because of sterility of the meiotic mutants. Meanwhile we can judge on penetrance in two ways: (1) on the ground of self-pollination of sister heterozygous plants from the same inbred plant families, and (2) by testing whether or not segregation of *sy9* allele corresponds to 3:1 ratio. Both tests gave positive results in our experiments, and we conclude that *sy9* allele is fully penetrable at the organism level.

The general conclusion from our observations is that one must consider the phenomena of penetrance and expressivity of meiotic genes not only at the organism level, but at the cellular level as well. All the meiotic cells of a plant are cellular progenies of a zygote carrying a mutant allele in homozygous state and we found that expression of an allele is different in similarly differentiated meiotic cells of the organism. Moreover, the *sy9* allele is not penetrating some cells, particularly the cells which have no univalents at MI. Perhaps, these cells could develop into pollen grains, fertilize some ovules, and give progeny, thus making the penetrance of *sy9* at the organism level a bit lower, but in practice we never met such a situation in our field experiments.

Many commonly known asynaptic mutations have been described in different plant and fungal species (see [6] for references). These mutations resemble phenotypically (at the cellular level) the mutant phenotypes *sy1*, *sy3* and *sy9*. As a rule, these mutants were sterile.

Plant, animal and human geneticists know a number of examples when low penetrance and/or expressivity of a mutant gene at the cellular level permits one to rescue from a mutant phenotype at the organism level. In their historical paper of 1926 N. Timofeeff-Ressovsky & O. Vogt wrote that the phenogenetic categories drawn for *Drosophila*, and other animals and plants, could be applied to the classification of human diseases. This prediction is fully confirmed in the 80s and 90s by genetic studies of meiosis and hereditary infertility in human.

In human, as well as in other mammals, few meiosis-specific genes have been described so far. Amongst them is the human mutant gene of asynapsis, with the cellular phenotype, resembling rye mutation *sy3* [12]. Additionally, when 1100 patients (men) suffering from reduced fertility or complete infertility were tested for synaptonemal complex development in their spermatocytes, with the use of SC-spreads and electron microscope [12], the results revealed that about 13.4 % of these cases could be explained by asynapsis of at least one pair of chromosomes in prophase I, and a univalent condition in metaphase I. These cases were probably meiotic (synaptic) mutations, being phenotypically similar to synaptic mutations of types 1 or 2 in rye. In the recent literature, one can find many examples of successful analyses of human infertility [13-16 and elsewhere]. Thus, phenetic studies of human meiosis can help physicians to diagnose hereditary diseases of infertility by examining the ultrastructure [13] and immunocytochemistry [17] of meiotic cells, and SCs in particular.

For a long time in the future, some higher plants and fungi will serve as models for studying the genetic control of meiosis - basic and evolutionary conservative cellular process of heredity controlled by evolutionary conservative meiotic genes in widely evolutionary diverse taxons. Expression of these genes, “nevertheless, in spite of all, and anyhow” (favorable Timofeeff-Ressovsky’s proverb), depends on many modification factors. For instance, a lot of meiotic genes in plants, fungi and *Drosophila* are *ts*-genes, or other kinds of environment- and genotype-dependent genes. This is one of the basic rules in developmental genetics (phenogenetics) established by Timofeeff-Ressovsky as early as 1925.

The phenomena of penetrance and expressivity of mutant genes, discovered by Timofeeff-Ressovsky in 1925, turned out to be the basic phenomena of modern developmental genetics. Together with the 100th anniversary of Timofeeff-Ressovsky’s birthday in 2000, we can commemorate the 75th anniversary of his first and brilliant discovery in genetics.

Our study was supported by INTAS, project # 94-3376, the Netherlands Research Center (NWO), project # 047-006-008, and the Russian Basic Research Foundation, projects ## 99-04-48182 and 00-04-48522.

## References

1. Timofeeff-Ressovsky N.W. // Zhournal Experimental’noi Biologii.(J. Exptl. Biol).1925. Ser. A. V.1. P.93-142.
2. Timofeeff-Ressovsky N.W., Vogt O. // Naturwiss. 1926. V. 14. P. 651-671.
3. Bogdanov Yu.F. // Russian J. Genet. 2000. V. 36. P. 474-478.
4. Grishaeva T.M., Bogdanov Yu.F. // Russian J. Genet. 2000. V.36. P. 1089-1106.
5. Sosnikhina S.P., Fedotova Yu.S., Smirnov V.G., Mikhailova E.I., Bogdanov Yu.F. // Russ. J. Genet. 1994. V.30. P.1043-1056.
6. Zickler D., Kleckner N. // Ann. Rev. Genet. 1999. V.33. P. 663-753.
7. Bogdanov Yu.F., Fedotova Yu.S., Sosnikhina S.P., Smirnov V.G., Dadashev S.Ya., Mikhailova E.I., de Jong J.H. // Genome. 1998. V. 41 P. 284-288.
8. Sosnikhina S.P., Fedotova Yu.S., Smirnov V.G., Mikhailova E.I., Kolomiets O.L., Bogdanov Yu.F. // Theor. Appl. Genet. 1992. V. 84. P. 979-985.



9. Sosnikhina S.P., Kirillova G.A., Mikhailova E.I., Smirnov V.G., Fedotova Yu.S., Bogdanov Yu.F. // *Russ. J. Genet.* 1998. V. 34. P. 1278-1285.
10. Fedotova Yu.S., Bogdanov Yu.F., Gadzhiyeva S.I., Sosnikhina S.P., Smirnov V.G., Mikhailova E.I. // *Theor. Appl. Genet.* 1994. V. 88. P. 1029-1036.
11. Bogdanov Yu.F., Grishaeva T.M., Kolomiets O.L., Fedotova Yu.F. // *Russ. J. Genet.* 1996. V. 32. P. 1276-1298.
12. Egosque J., Templado C., Widal F., Naranjo J., Morer-Fargas F., Marina S. // *Hum. Genet.* 1983. V. 65. P. 185-188.
13. Chandley A.C. // *J. Med. Genet.* 1989. V. 26. P. 546-552.
14. Johansen R., Loerhs U., Wolf H.H., Schwinger E. // *Cytogenet. Cell Genet.* 1987. V. 45. P. 222-230.
15. Speed R.M., Chandley A.C. // *Hum. Genet.* 1990. V. 84. P. 547-554.
16. Barlow A.L., Benson F.B., West S.C., Hulten M.J. // *EMBO J.* 1997. V. 16. P. 5207-5215.
17. Jeppesen P. Immunofluorescence techniques applied to mitotic chromosome preparations // *Methods Mol. Biol.* 1994. V. 29. P. 253-285.

# MUTATIONAL PROCESS AND GENE POOL OF NATURAL POPULATIONS

## OF *Drosophila melanogaster*

I.K. Zakharov, A.V. Ivannikov, N.N. Yurchenko

Laboratory of Genetics of Populations of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian  
Department of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090, Russia

The question whether mutation rate is permanent in nature or it strongly fluctuates throughout the history of species is central for understanding of genetical basis of evolution. At the beginning of our century, Hugo de Vries came up with an idea that there exist special mutational periods in the history of species when hereditary factors are labile, or unstable. For a long time these ideas were considered incorrect and were discarded. However, along with development of genetics, experimental data supporting Hugo de Vries ideas began to accumulate. Namely, in the late twenties M. Demerec found gene instability in laboratory strains of *Drosophila virilis* [1]. Since the 1930s, a great deal of information about mutability increase in laboratory strains of different *Drosophila* species has been communicated. Genes-mutators and highly mutable strains were discovered in nature [2].

However, regularity of mutation outbursts and specific pattern of their occurrence were established only due to a long-standing research of geographically remote natural populations. This research was started in the late 1920s by S.S. Chetverikov and his followers and since then it has been actively pursued in Russia by several generations of geneticists.

Due to this continuity, the unique data on dynamics of mutational process in natural populations of *Drosophila melanogaster* were obtained [3-6].

Here we present the results of studies in this area made in our laboratory over a three-decade period. These data taken together with the earlier scientific data obtained in the same regions of the former USSR give evidence that mutation outbursts are rather regular events throughout the history of *Drosophila melanogaster* on the territory of the former Soviet Union, which are accompanied by occurrence of unstable alleles. Mutation outbursts can be local or can cover a number of geographically remote populations in a short time. This phenomenon was called "mutational vogue" [5-7]. Mutation outbursts are temporal and they

damp down 7-11 years after. We were the first to detect a secondary, repeated outburst or "reversion of mutational vogue" of *yellow* gene [8].

It was found by genetical and molecular genetical methods that instability of alleles isolated from nature was due to the insertions [7, 9-14]. Thus, the mutation outbursts were possibly caused by sporadic activation of genetic mobile elements. One should search for the reasons for intermittent mobile element activation in biocenotic interaction of populations with infective virus agents.

Long-standing observations allowed one to describe two types of abrupt mutability fluctuations. The first is associated with an overall mutability rate change measured by the total frequency of lethal mutations in a particular chromosome. This kind of mutability rate fluctuation is typical both for laboratory strains and for those isolated from nature [2, 6]. Today's report focuses on the other kind of mutability change associated with rapid change of mutation rate and population concentration of particular genes.

### **Two outbursts of *yellow* gene: the global outburst in the 1930-1940s and the local one in the 1980s**

Since 1937, elevated concentrations of *yellow* body mutation have been detected in a number of geographically remote populations of *Drosophila melanogaster* on the territory of the former Soviet Union. An increase of mutation concentrations was accompanied (or caused) by elevation of mutability rate of *yellow* alleles which were phenotypically normal [15-17]. The frequency of mutation of  $y^+$  into *yellow* achieved the values of 0.02-0.08 per cent. In other words, normal alleles were highly unstable. Unfortunately, reversion frequency of mutant derivatives was not studied at that time.

Outburst of *yellow* gene mutation in the 1930-1940s involving 35 populations studied during this period in the European and Asian parts of the Soviet Union can be considered as global one. Concentration of mutant *yellow* chromosomes achieved 0.17 % level while mutability of some  $y^+$ -alleles was up to 0.38 % [15, 16]. The mutability outburst of *yellow* in the 1930-1940s lasted at least about 10 years. In 1946, an abrupt fall in mutability compared to 1937 level was detected in two populations, namely, in Tiraspol (Moldavia) and Uman (Ukraine) although *yellow* alleles concentration in Uman still stood high [18].

Over the period of 1937-1946, elevated mutational activity was observed in other sex-linked genes as well. An increased mutability in *white*, *singed* and *forked bristles* loci was found in two populations, in Voronezh (Central Russia) and Dushanbe (Central Asia) [4, 15].

Over the decades subsequent to mutational outburst in the 1930-1940s, concentration and mutation rate of *yellow* were background and did not exceed the level of 0.04 % [4, 19].

A remarkable exception is the *Drosophila melanogaster* population in Uman, in which we discovered a sudden increase of *yellow*-X-chromosome concentration started in 1981 [8, 20-22]. Year after year, we traced the dynamics of the outburst. Over the period of 1981-1991, increased concentration of *yellow* mutants could be found in Uman population: *yellow* mutant males with average frequency of 0.9 %, heterozygous *yellow*-mutant females, 1.7 %, and females inseminated in nature by *yellow*-mutant males, 0.8%, respectively. Thus, the average concentration of *yellow* X-chromosomes in Uman population during this period was 0.9 %, which is 30-fold higher value than *yellow* mutation rate in this population, 0.03 %.

### **Global mutability outburst of *singed* gene in 1973-1979**

In 1973, some researchers have independently found the sharp increase of *singed* gene mutational frequency in populations of the Caucasus and Middle Asia [23, 24]. Subsequently, beginning with 1975, *singed* mutant males and *sn/+* heterozygous females were detected in *Drosophila* samples from different geographically remote populations [7, 8, 25, 26]. Phenotypically and genetically different alleles appeared and distributed throughout populations. Mutability level of *singed* was multiplied to hundreds of times. That is, in 1974-1977, in North Caucasian and Trans Caucasian *Drosophila melanogaster* populations, the mutability was  $0.2-0.5 \cdot 10^{-3}$ , the concentration of heterozygous females being 0.1 %. Beginning with 1980, both the frequency and the concentration of *singed* mutations have been markedly decreased. Thus, this burst lasted for 7 years.

### **Mutational burst of different genes phenotypically similar to *abnormal abdomen* mutation**

In 1968, an increased occurrence of abnormalities similar to the known *abnormal abdomen* mutation was observed in all studied *Drosophila melanogaster* natural populations

[6, 27-29]. Usually, abnormalities had a semidominant inheritance. These mutations varied in localization (sex-linked or autosomal), penetration and expression [7, 23].

In the case of *abnormal abdomen* mutation one can observe an abrupt increase in mutability and populational concentration of phenotypically similar mutations in different loci. This phenomenon resembles the so-called "heterogeneity of similar phens". Heterogeneity of similar phens in *Drosophila* was observed in the cases of both insertional and viral mutagenesis [30].

Data on more than half a century monitoring of mutation process in natural populations of *Drosophila melanogaster* allow us to conclude that mutation outbursts are rather regular events in the species history. The populational phenomenology of these events is as follows:

- (1) Outbursts are associated with particular genome loci or groups of genes with similar phenotypic expression;
- (2) Outbursts can be global or local, that is, in short time, almost simultaneously, they occur in numerous geographically remote populations;
- (3) A single outburst (or mutation vogue) can last for over 7-11 years;
- (4) Mutation vogue of a certain gene (or genes) can repeat;
- (5) Some mutation outbursts are associated with temporal activation or invasion of a transposon novel for a particular species.

The mutability outbursts are accompanied by transition of certain genes into unstable state. This statement is obviously corroborated by global outburst of *singed* gene. In this case, a set of mutant unstable alleles was first isolated from nature; and this instability was further subjected to genetic analysis. Alleles were found to be different in phenotype as well as in direction and mutation rate in germ and somatic cells.

On the basis of genetic data, a conclusion was made in 1977, prior to the discovery of mobile elements in *Drosophila*, that unstable *singed*-alleles in nature were produced by insertion mechanism [9, 31]. This conclusion was supported by *in situ* hybridization to salivary gland chromosomes [10]. Although *singed* locus is a "hot spot" for *P* element insertion, the global outburst of *singed* locus was found to be associated not only with activation by *P element* but by some other mobile elements as well. All these elements were

active in the same population. For example, in two X chromosomes from the Russian Far East population studied in 1975, two unstable mutations were caused by *P*-element and *mdg3* insertion, respectively. A large inserted sequence of *hobo*-element origin was also detected in the first intron of *singed* gene of the better studied (from genetical point of view) *sn*<sup>49</sup> allele [12].

Many alleles of the *yellow-2* type in *yellow* locus are associated with insertion of *mdg4* or *gypsy* mobile elements [32, 33]. The *yellow-2* type outburst was caused by *hobo*-mobile element insertion [13]. Molecular genetic analysis detected the presence of deleted version of *hobo* in the same site of regulatory domain of *yellow* gene in mutant alleles and revertants derived from them. The *yellow-2* type outburst was associated with spreading of X chromosome carrying inversion of *yellow* regulatory domain in population. Reversion resulted in wild-type phenotype [14].

Stable and unstable mutations occurring during the outburst period are therefore associated with activation of different mobile elements capable of site-specific insertion.

This brings up the questions: how can mobile elements be activated in nature? Which processes trigger activation? How are these processes synchronized in geographically remote populations? Why does this activation demonstrate wave-like pattern? Why is insertion of mobile elements site specific? Only tentative answers to such questions can be given.

We will illustrate the situation by the example of *singed* locus, which is better studied by methods of molecular and population genetics. This locus is a target for *P*-element insertion both under the action of MR-like mutators and as a result of *P*-element activation in the system of hybrid dysgenesis [31, 34-37]. Two facts are in a good agreement with these data. First, Male Recombination factors are of widespread occurrence throughout a number of populations [38]. Second, *P*-insertions prevail among *singed* alleles isolated from natural populations during *singed* outburst.

On the other hand, *P*-DNA replicas began to spread in Eurasian populations of *Drosophila melanogaster* (including those studied in our laboratory) only in the 1960s [39-41], whereas the increase of *singed* mutability was registered as early as the 1930-1940s. Besides, individuals from natural populations in which *singed* gene outbursts were registered fall into M-cytotype. Moreover, these flies carried deleted versions of *P*-element. These versions, called *KP*-elements, were first found in Krasnodar population [42]. They turned out

to be wide-spread through the entire species area [43]. The action of *KP* leads to suppression of full-size replicas transposition although the presence of *KP* replicas in genome does not inevitably suppress *P*-mediated instability [44].

Thus, although the connection between *P*-element replicas distribution in Eurasian populations in the late 1960s and *singed* gene mutability outburst in 1973 does exist but it is not the direct and the only reason for mutability outburst in this locus. Explanation to the other types of outbursts registered more than half a century ago is even more difficult. In our opinion, a general biological approach should be worked out for search of the factors and triggers that cause population and genetic patterns of mutation outbursts.

Investigation of insertion mutagenesis in case of insertion alleles isolated from natural populations of *Drosophila melanogaster* allows one to understand the complex pattern of genetic events caused by insertion mutations at different levels and to gain more knowledge about the nature of genetic variability in natural populations. We will now briefly summarize the most important results in this field obtained in our laboratory (the table): A. Gene and chromosome level; B. Individual (developmental) level, and C. Population level.

The results presented in this report and some other data give evidence that genome facultative genetic elements (including different classes of mobile elements and viruses) play a significant role in spontaneous mutagenesis [60-62]. Spontaneous mutagenesis can be considered as a two-step process. At the first step, activation of facultative genome elements which are the most sensitive to weak, non-mutagenic environmental factors takes place. Mobile elements cause inherited genotypic alterations which usually lie within the range limits of morphophysiological norm. Such alterations may be considered as premutational. Only at the second step of mutagenesis, the classical gene or chromosomal mutations appear under the influence of facultative genome elements.

**Table.** Genetic variability observed in experiments with insertional alleles obtained from natural populations (at three structural levels) [45]

**A. Genes and Chromosomes**

Genetic instability induced by insertions of <i>P</i> , <i>hobo</i> and other mobile elements being active in natural populations [12-14, 46].
Allele-specific pattern of instability in germ and somatic cells [7, 47, 48].
Elevated mutation rate in X chromosomes with unstable <i>singed</i> alleles [49].
Paramutation phenomenon in the descendants of heterozygotes for two unstable <i>singed</i> -alleles [46].
Effect of homologous locus structure on mutation rate of insertional allele [50-52].
Abnormal recombination in heterozygotes for two insertional alleles is induced by premeiotic excision of mobile elements [50, 51, 53].
Complex control of insertional mutagenesis: cytotype, mutator genes, interaction of mobile elements [54-56].
Induction of lethal and visible mutations and chromosome rearrangements in unstable chromosomes [52, 57].
Genetic engineering in nature - origin of transposons: coupled expression and mutation of two genes under control of a single mobile element [11].

**B. Individual (developmental)**

Clusters of mutants in the progeny of a single individual with unstable alleles induced by transpositions of mobile elements during early zygotic divisions [9, 21].
Expression of insertional mutation may depend on temperature and dose of Y chromosome (amount of heterochromatin in genome), thus resembling position effect [58].



### C. Population

Fluctuations of mutability and concentrations of alleles, simultaneous mutability outbursts and generation of multiple insertional alleles in distant populations, "Fashion of mutation" phenomenon [4, 5, 20, 23, 28].

Chromosomes with high mutability of different loci occur in populations [5, 8, 15, 20, 22, 25, 26].

High concentration of *Male Recombination*-type mutators in natural populations of Eurasia [38].

Cluster mutations induced by viruses and foreign DNA can spread in natural populations [59].

In conclusion we would like to emphasize that the results presented here for discussion have been obtained since 1931 by the Russian scholars, among them N.P. Dubinin, N.D. Duseeva, S.M. Gershenson, R.L. Berg, M.D. Golubovsky, Yu.N. Ivanov, our present collaborators M.A. Voloshina, N.Ya. Weisman, E.E. Skibitsky, L.P. Zakharenko and many others.

This work was supported partly by the Russian Foundation for Basic Research, No. 99-04-49743.

#### References

1. Demerec M. // Genetics. 1937. V. 22. P. 469-478.
2. Woodruff R.C., Slatko B.E., Thompson J.N., Jr. // The Genetics and Biology of *Drosophila* / Eds.: M. Ashburner, H.L. Carson., J.N. Thompson, Jr. Academic Press, 1983. P. 37-124.
3. Dubinin N.P. Evolution of Populations and Radiation. Moscow: Atomizdat, 1966. 744 p. (Russ.).
4. Berg R.L. // Mutations in populations / Ed.: R. Yoncariv. Prague: Acad. Sci., 1966. P. 61 - 74.

5. Berg R.L. // *Japan J. Genetics*. 1982. V. 57. P. 171-183.
6. Golubovsky M.D., Ivanov Yu.N., Zakharov I.K., Berg R.L. // *Genetika*. 1974. V. 10. No. 4. P. 72-83 (Russ.).
7. Golubovsky M.D. // *Genetica*. 1980. V. 52/53. P. 139-149.
8. Zakharov I.K., Ivannikov A.V., Skibitsky E.E., Churashov K.V., Yurchenko N.N., Voloshina M.A., Golubovsky M.D. // *Doklady Akademii Nauk SSSR*. 1995. V. 341. No. 1. P. 126-129 (Russ.).
9. Golubovsky M.D., Ivanov Yu.N., Green M.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977. V. 74. No. 7. P. 2973-2975.
10. Golubovsky M.D., Belyaeva E.S. // *Genetika*. 1985. V. 21, No. 10. P. 1662-1670 (Russ.).
11. Yurchenko N.N., Zakharov I.K., Golubovsky M.D. // *Mol. Gen. Genet*. 1984. V. 194, No. 1/2. P. 279-285.
12. O'Hare K., Tam J.L.-Y., Lim J.K., Yurchenko N.N., Zakharov I.K. // *Mol. Gen. Genet*. 1998. V. 257. No. 4. P. 452-460.
13. Gracheva E.M., Zakharov I.K., Voloshina M.A., Georgiev P.G., Golubovsky M.D. // *Genetika*. 1998. V. 34. No. 4. P. 462-468 (Russ.).
14. Zakharenko L.P., Gracheva E.M., Romanova O.A., Zakharov I.K., Voloshina M.A., Kochieva E.Z., Simonova O.B., Golubovsky M.D., Georgiev P. // *Mol. Gen. Genet*. 2000. V. 263. No. 2. P. 335-341.
15. Duseeva N.D. // *Doklady Akademii Nauk SSSR*. 1948. V. 59. No. 1. P. 151-153 (Russ.).
16. Duseeva N.D. // *Doklady Akademii Nauk SSSR*. 1948. V. 59. No. 2. P. 329-331 (Russ.).
17. Gershenson S.M. // *Memoirs of Genetics. Inst. Zool. Acad. Sci. Ukr. SSR*. 1941. No. 4-5. P. 13-39 (Russ.).
18. Berg R.L. // *J. Gen. Biol*. 1948. V. 9. No. 4. P. 299-315 (Russ.).
19. Berg R.L. // *Vestnik Leningrad Univ., Biol. Seria*. 1961. V. 23. No. 3. P. 77-89 (Russ.).
20. Zakharov I.K., Golubovsky M.D. // *Genetika*. 1985. V. 21. No. 8. P. 1298-1305 (Russ.).
21. Golubovsky M.D., Zakharov I.K., Sokolova O.A. // *Genetika*. 1985. V. 23. No. 9. P. 1595-1603 (Russ.).
22. Zakharov I.K., Skibitsky E.E. // *Genetika*. 1995. V. 31. No. 8. P. 1079-1084 (Russ.).
23. Berg R.L. // *Drosophila Inform. Serv.*, 1974. V. 51. P. 100.
24. Ivanov Yu.N., Golubovsky M.D. // *Genetika*. 1977. V. 13. No. 4. P. 655-666 (Russ.).

25. Zakharov I.K. // *Genetika*. 1984. V. 20. № 8. P. 1295-1304 (Russ.).
26. Zakharov I.K., Golubovsky M.D. // *Genetika*. 1984. V. 20. № 7. P. 1117-1124 (Russ.).
27. Berg R.L. // *Drosophila Inform. Serv.* 1972. V. 48. P. 67.
28. Berg R.L. // *Drosophila Inform. Serv.* 1972. V. 48. P. 94.
29. Berg R.L. // *Drosophila Inform. Serv.* 1973. V. 50. P. 92.
30. Gazaryan K.G., Nabirochkin S.D., Shibanova E.N. *et al.* // *Mol. Gen. Genet.* 1987. V. 207. P. 130-141.
31. Green M.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1977. V. 74. №8. P. 3490-3493.
32. Biessman H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. V. 82. P. 7369-7373.
33. Geyer P.K., Green M.M., Corces V.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. V. 85. P. 3938-3942.
34. Brookfield J.F.Y., Mitchell S.F. // *Heredity*. 1985. V. 55. P. 163-165.
35. Roiha H., Rubin G.M., O'Hare K. // *Genetics*. 1988. V. 119. No. 1. P. 75-83.
36. Engels W.R. *P elements in Drosophila melanogaster* // *Mobile DNA* / Eds: D.E. Berg, M.M. Howe. Washington DC: American Soc. Microbiology, 1989. P. 437-484.
37. Ladvisenko A.B., Mogila V.A., Georgiev P.G., Simonova O.B., Buff E.M., Gerasimova T.I. // *Genetika*. 1990. V. 26, No. 7. P. 1133-1143 (Russ.).
38. Ivannikov A.V., Golubovsky M.D., Koromylov Yu.A., Zakharov I.K. // *Genetika*. 1995. V. 31. No. 2. P. 209-211 (Russ.).
39. Anxolabehere D., Kidwell M.D., Perique G. // *Mol. Biol. Evol.* 1988. V. 5. P. 252-269.
40. Kidwell M.G. // *J. Heredity*. 1994. V. 85. P. 339-346.
41. Engels W.R. // *Genetics*. 1997. V. 145. P. 11-15.
42. Black D.N., Jackson M.S., Kidwell M.G., Dover G.A. // *The EMBO Journal*. 1987. V. 6. P. 4125-4135.
43. Reed D.S., Gibson G.B. // *Proc. R. Soc. London, B.* 1993. V. 251. P. 39-45.
44. Otori C.A., Chambers D., Brookfield J.F.Y. // *Genet. Res.* 1994. V. 63. No. 1. P. 19-26.
45. Golubovsky M.D., Kaidanov L.Z. // *Biopolymers and Cells*. 1994. V. 10. No. 2. P. 49-67.
46. Golubovsky M.D. // *Adv. Modern Biol.* 1985. V. 100. No. 3(6). P. 323-339 (Russ.).
47. Golubovsky M.D. // *Drosophila Inform. Serv.* 1978. No. 53. P. 116.
48. Golubovsky M.D. // *Drosophila Inform. Serv.* 1978. No. 53. P. 171.
49. Golubovsky M.D. // *Drosophila Inform. Serv.* 1983. No. 59. P. 40-41.

50. Yurchenko N.N., Zakharov I.K., Golubovsky M.D. // *Genetika*. 1985. V. 20. No. 6. P. 974-983 (Russ.).
51. Yurchenko N.N., Zakharov I.K., Golubovsky M.D. // *Genetika*. 1985. V. 20. No. 8. P. 1290-1296 (Russ.).
52. Skibitskii E.E., Koryakov D.E., Yurchenko N.N., Zakharov I.K. // *Genetika*. 1996. V. 32. No. 7. P. 945-948 (Russ.).
53. Yurchenko N.N., Tam L.-Y., O'Hare K., Zakharov I.K. // *Genetika*. 1997. V. 33. No. 3. P. 333-8 (Russ.).
54. Golubovsky M.D., Zakharov I.K. // *Genetika*. 1979. V. 15. No. 10. P. 1798-1808 (Russ.).
55. Golubovsky M.D., Voloshina M.A., Zakharov I.K., Yurchenko N.N. // *Genetika*. 1986. V. 22. No. 10. P. 2452-2458 (Russ.).
56. Voloshina M.A., Golubovsky M.D. // *Genetika*. 1986. V. 22. No. 4. P. 624-632 (Russ.).
57. Yurchenko N.N., Koryakov D.E., Zakharov I.K. // *Genetika*. 1995. V. 31. No. 9. P. 1218-1224 (Russ.).
58. Zakharov I.K., Golubovsky M.D. // *Genetika*. 1980. V. 16, No. 9. P. 1603-1612 (Russ.).
59. Alexandrov Yu.N., Golubovsky M.D. // *Drosophila Inform. Serv.* 1983. No. 59. P. 10-2.
60. Temin M.H., Engels W. // *Evolutionary Theory: Paths and Future* / Ed.: Pollard Wiley. J.M. and Sons Ltd., 1984. P. 173-201.
61. Golubovsky M.D. // *Biopolymers and Cells*. 1995. V. 11. No. 2. P. 29-37.
62. Smith P.A., Corces V.G. // *Adv. Genet.* 1991. V. 29. P. 229-300.



Открытие конференции.  
Приветственная речь проф. А.Н.Сисакяна

Opening of the Conference. Prof. A.Sissakian  
with words of speech of welcome to the Conference



Приветствие консула  
посольства Германии в России  
д-ра Б.Риннерта

Welcome address of Councillor  
of the German Embassy  
in Russia Dr. B.Rinnert

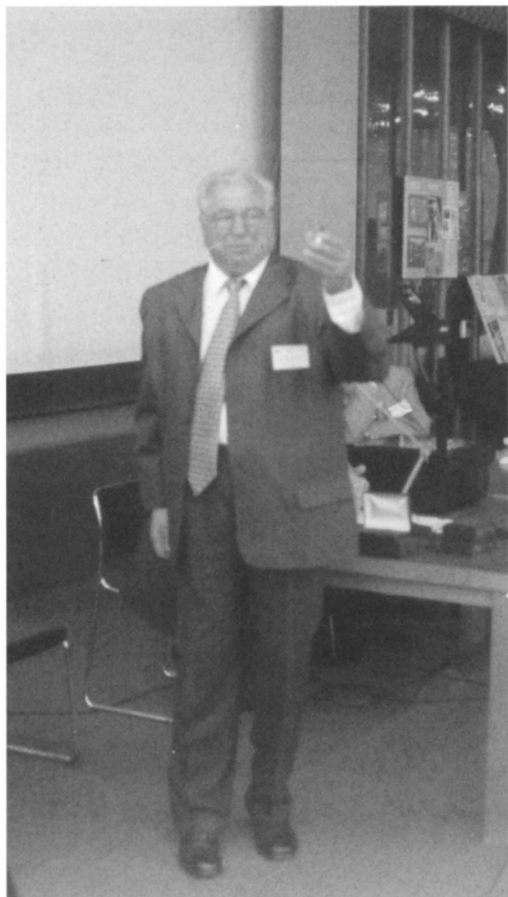


В президиуме (слева направо): д-р Г.Десмет, проф. Д.Дрейк, проф. Д.Гантен,  
проф. С.Г.Инге-Вечтомов, проф. А.Урбанек, д-р Ц.М.Авакян, проф. Е.А.Красавин,  
д-р А.Н.Тимофеев, проф. А.Н.Сисакян

In the presidium (left to right): Dr. G.Desmet, Prof. J.Drake, Prof. D.Ganten, Prof. S.Inge-Vechtomov,  
Prof. A.Urbanek, Dr. Ts.Avakian, Prof. E.Krasavin, Dr. A.Timofeev, Prof. A.Sissakian



Участники конференции  
Conference participants



Проф. А.Ф.Цыб демонстрирует медаль  
им. Н.В.Тимофеева-Ресовского

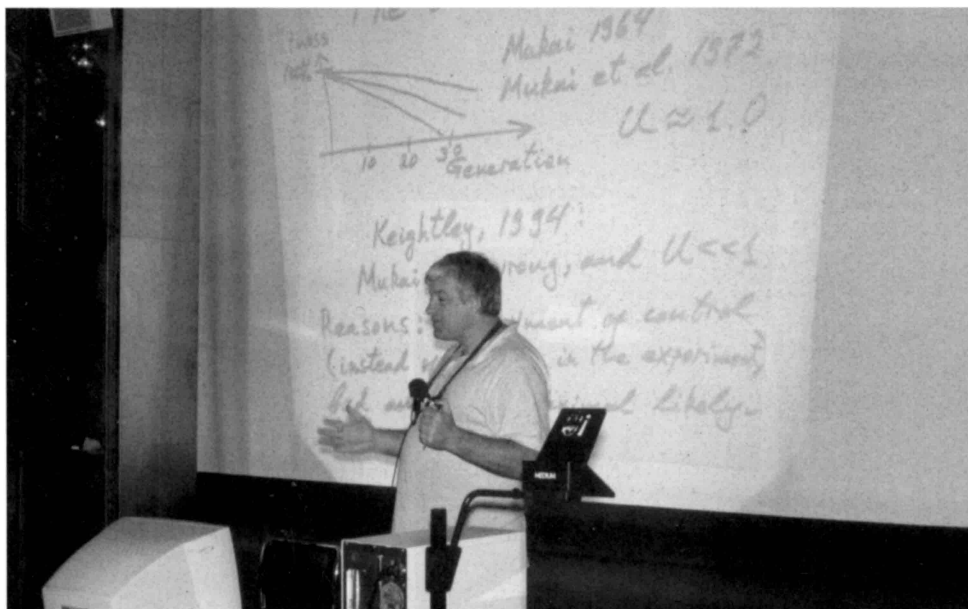
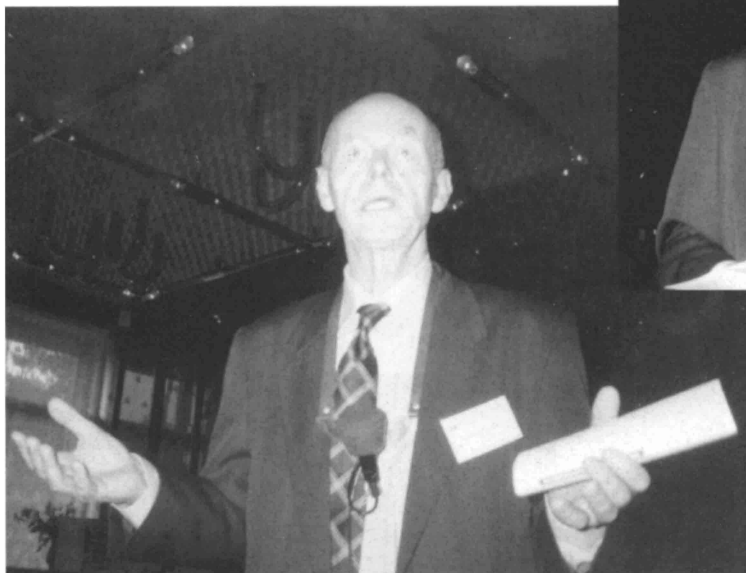
Prof. A.Tsyb presents  
the N.Timofeeff-Ressovsky Medal



Награждение медалью  
проф. Ю.А.Кутлахмедова

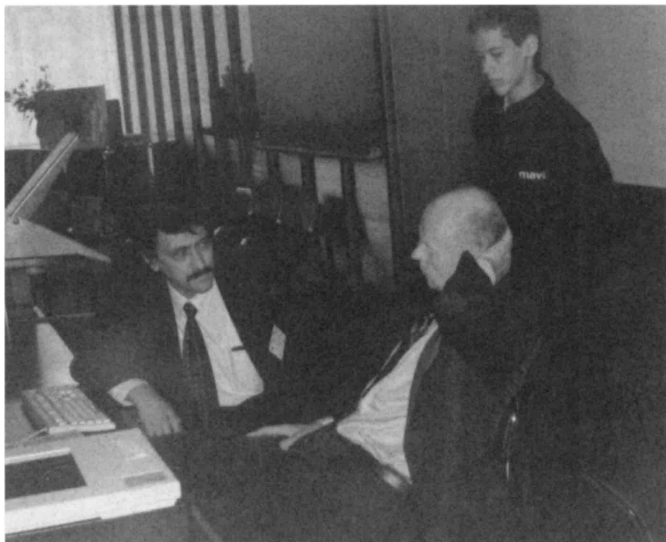
Prof. Yu.Kutlakhmedov (right)  
is awarded with the  
N.Timofeeff-Ressovsky Medal

Докладывает проф. Д.Гантен  
Speaking is Prof. D.Ganten



Д-р А.С.Кондрашов рассказывает о своих работах по генетике *Drosophila*  
Dr. A.Kondrashov speaks about his results on Genetics of *Drosophila*



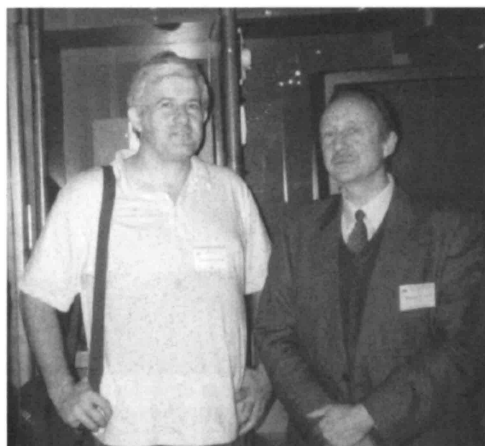
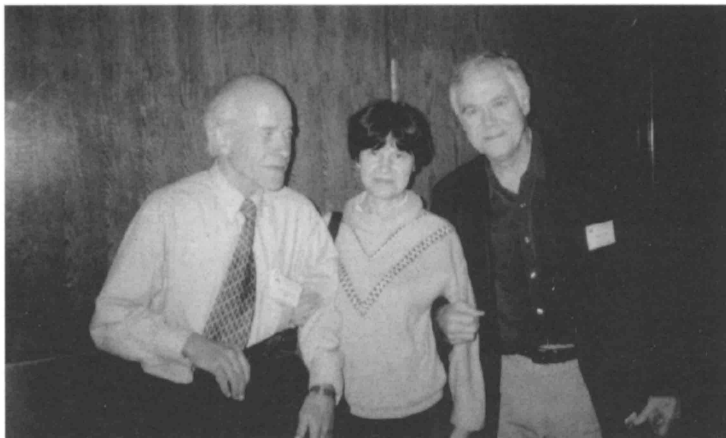


Проф. Д.Гантен (справа)  
и д-р Г.Т.Гурия беседуют.  
Стоит К.Гурия

Prof. D.Ganten (right) and Dr. G.Guria  
are talking. Standing is K.Guria

Слева направо:  
проф. Ю.Кифер,  
д-р В.Л.Корогодина,  
проф. Д.Дрейк

From left to right:  
Prof. J.Kiefer,  
Dr. V.Korogodina,  
Prof. J.Drake

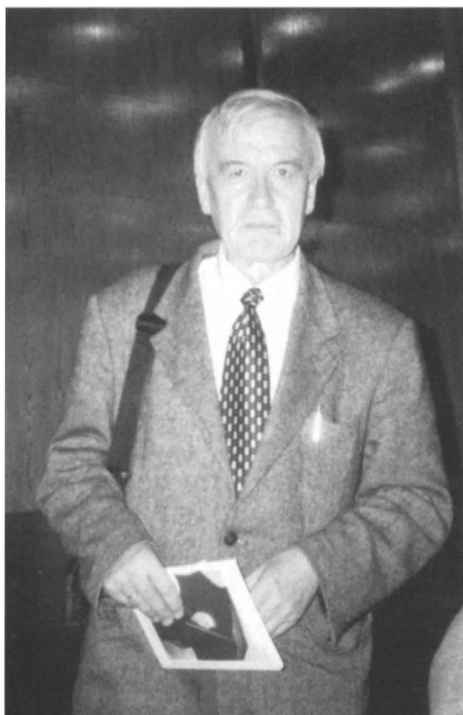


Д-р А.С.Кондрашов (слева)  
и проф. С.В.Шестаков

Dr. A.Kondrashov (left)  
and Prof. S.Shestakov

Проф. Е.Б.Бурлакова делает доклад  
о проблеме малых доз облучения

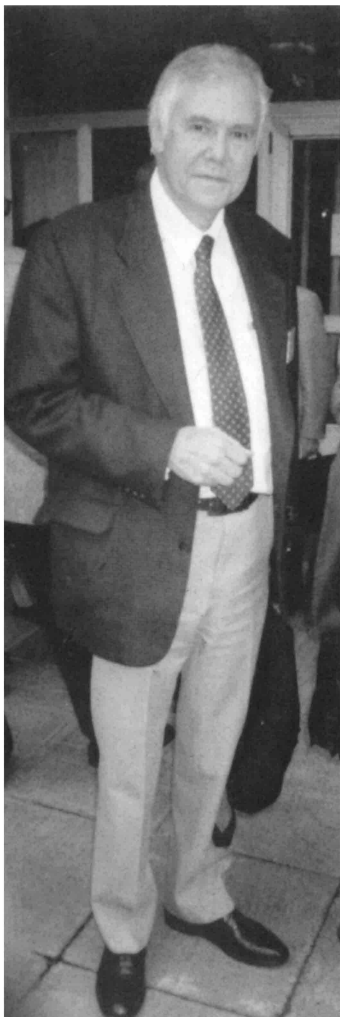
Prof. E.Burlakova reports on modern  
problems of low dose irradiation



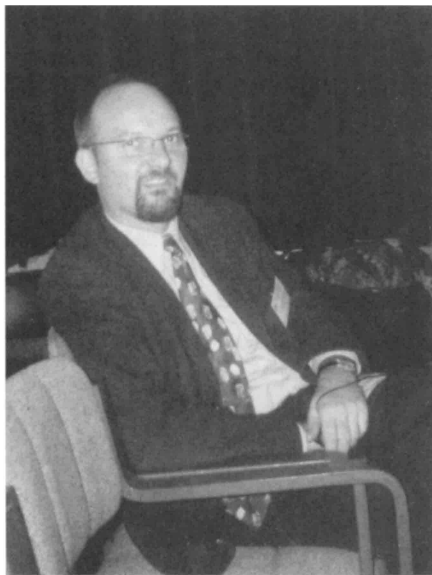
Проф. А.А.Ярилин  
Prof. A.Yarilin



Проф. В.А.Шевченко  
Prof. V.Shevchenko



Проф. Д.Дрейк  
Prof. J.Drake

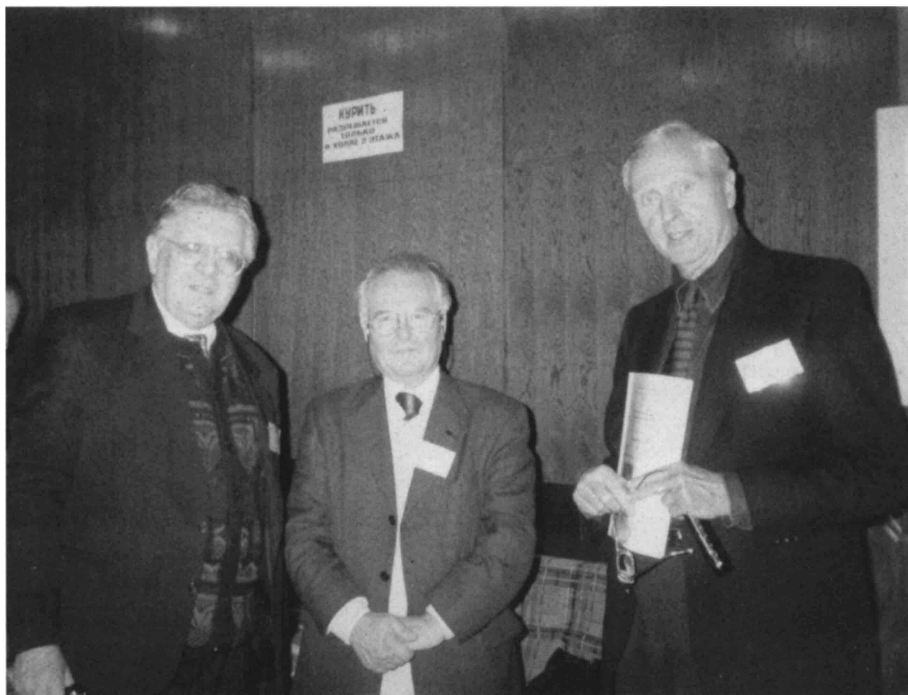


Д-р Ф.Швейцер  
Dr. F.Schweitzer



Слева направо: д-р О.В.Беляков  
и проф. Е.А.Красавин  
обсуждают  
проблемы радиобиологии

Dr. O.Belyakov (left)  
and Prof. E.Krasavin are discussing  
problems of radiobiology



Слева направо: проф. Р.М.Алексахин, д-р Г.Десмет и проф. А.Ааркрод  
From left to right: Prof. R.Aleksakhin, Dr. G.Desmet, Prof. A.Aarkrog



Группа участников конференции  
A group of Conference participants



Слева направо: проф. Х.Абель, д-р Г.Т.Гурия, д-р А.Н.Тимофеев, проф. Д.Гантен,  
д-р. Г.Эрцгребер, проф. И.Шмиц-Фюрхейк, д-р У.Гребенер, проф. Ю.Кифер, д-р М.Госсен

From left to right: Prof. H.Abel, Dr. G.Guria, Dr. A.Timofeev, Prof. D.Ganten, Dr. G.Erzgräber,  
Prof. I.Schmitz-Feuerhake, Dr. U.Gräbener, Prof. J.Kiefer and Dr. M.Gossen.

*Дискусии по проблемам эволюции и самоорганизации*  
*Discussions about the Problems of Evolution*  
*and Self-organization of Matter*

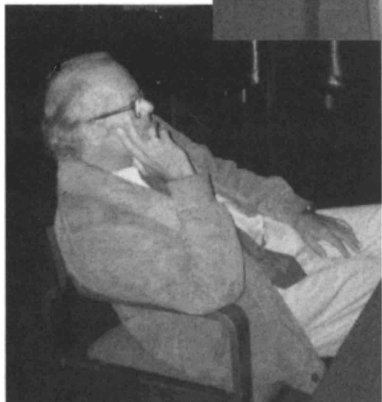
Проф. Б.М.Медников  
Prof. B.Mednikov



Проф. С.Г.Инге-Вечтомов  
Prof. S.Inge-Vechtomov



Д-р Ю.Шмельцер  
Dr. J.Schmeltzer



Проф. В.Б.Приезжев  
Prof. V.Priezzhev

Проф. А.Урбанек  
Prof. A.Urbaneck





Проф. А.В.Яблоков ведет мемориальную секцию  
Prof. A. Yablokov is heading the Memory section



Доклад делает д-р М.А.Реформатская  
Dr. M.Reformatskaja is giving a report



В конференц-зале  
At the Conference Hall

*Подарок участникам — фильм о Н.В.Тимофееве-Ресовском*  
*A film about N.Timofeeff-Ressovsky is a present to Conference participants*



Слева направо: д-р В.Л.Корогодина, Е.С.Саканян (режиссер фильма), проф. С.Г. Инге-Вечтомов  
From left to right: Dr. V.Korogodina, E.Sakanian (film producer), Prof. S.Inge-Vechtomov

Е.С.Саканян дарит кассету с фильмом  
д-ру А.Н.Тимофееву (фото справа)  
и д-ру Г.Эрцгребер (фото внизу)

E.Sakanian presents copies of the film  
to Dr. A.Timofeev (right photo)  
and to Dr. G.Erzgräber (photo below)







Слева направо:  
проф. А.Н.Тюрюканов,  
проф. Н.А.Ляпунова,  
проф. Ю.Ф.Богданов

From left to right:  
Prof. A. Tyuryukanov,  
Prof. N.L.japunova,  
Prof. Yu.Bogdanov

Слева направо:  
журналист М.Литвинов (Россия),  
физик д-р Т.Иманака (Япония),  
радиобиолог проф.  
И.Шмиц-Фюрхейк (Германия)

From left to right:  
journalist M.Litvinov (Russia),  
physicist Dr. T.Imanaka (Japan),  
radiobiologist Prof.  
I.Schmitz-Feuerhake (Germany)



Молодые радиобиологи  
(слева направо):  
д-р Н.А.Зюзиков, д-р С.Рябова,  
д-р О.В.Беляков

Young radiobiologists  
(from left to right):  
Dr. N.Zyuzikov, Dr. S.Rjabova,  
Dr. O.Beljakov



Прогулки по Дубне  
During a walk about Dubna

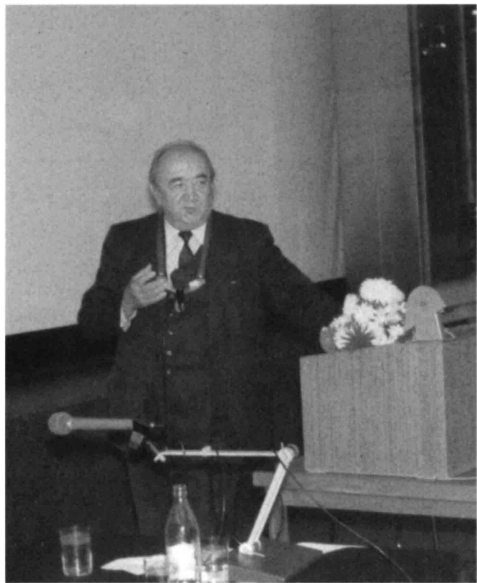


На концерте хоровой капеллы мальчиков г. Дубны  
At a concert of the Dubna Boys' Choir



7 сентября 2000 г.  
В день столетия  
Н.В.Тимофеева-Ресовского

7 September 2000.  
On the day of the centenary  
of N.Timofeeff-Ressovsky



Закрытие конференции.  
Выступает проф. П.Д.Усманов

Closing of the Conference.  
Speaking is Prof. P.Usmanov



Слева направо: проф. Г.Гегамян, д-р А.Н.Тимофеев,  
д-р Ц.М.Авакян

From left to right: Prof. G.Gegamjan, Dr. A.Timofeev,  
Dr. Ts.Avakian



Разъезд гостей. Слева направо: проф. П.Д.Усманов, д-р Т.С.Цыб, проф. А.Ф.Цыб, д-р Ц.М.Авакян,  
проф. И.Б.Моссэ; во втором ряду: д-р Р.Д.Говорун, проф. А.С.Саенко

Departure. From left to right: Prof. P.Usmanov, Dr. T.S.Tsyb, Prof. A.F.Tsyb, Dr. Ts.Avakian, Prof. I.Mosse;  
second row: Dr. R.Govorun, Prof. A.Saenko

РАДИОБИОЛОГИЯ

RADIOBIOLOGY

**RADIATION EPIDEMIOLOGICAL STUDIES IN RUSSIAN NATIONAL  
MEDICAL AND DOSIMETRIC REGISTRY WITH RESPECT TO CHERNOBYL  
ACCIDENT: ASSESSMENT OF RADIATION RISK OF CANCER AND NON-  
CANCER DISEASES, 1986-1999**

*A.F. Tsyb, V.K. Ivanov, A.I. Gorsky, Eu.M. Rastopchin, M.A. Maksioutov,  
S.Yu. Chekin, V.A. Pitkevich, O.K. Vlasov*

Medical Radiological Research Centre of Russian Academy of Medical Sciences,  
4 Korolev Street, Obninsk, 249020, Russia, Kaluga region,

Phone: (095) 956-14-39; fax: (095) 956-14-40;

E-mail: nrer@obninsk.com

**Abstract**

More than 13 years passed after the largest in the history of humankind technological catastrophe at the Chernobyl NPP. Estimation and prediction of radiological consequences of the catastrophe is one of the key problems on choosing optimal strategy for long-term rehabilitation actions. The most sensitive indicator for radiation effect is well known to be excess induction of malignant neoplasms, mainly such as leukaemias. International Commission on Radiological Protection (ICRP) and other international organizations provided assessments of radiation risks for excess mortality from malignant neoplasms derived from long-term epidemiological studies of the cohort of atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. The assessments are based on direct epidemiological studies within the range of intermediate and high radiation doses (above 0.3 Sv). At low radiation dose level (less than 0.2 Sv) which is characteristic of the Chernobyl accident, radiation risks were estimated by extrapolation and should be justified by epidemiological data. Russian National Medical and Dosimetric Registry (RNMDR) was established after the Chernobyl accident. As of 01.01.1999, the Registry has kept individual data on 531 thousand persons. The Registry consists of two basic groups of initial registration, such as: liquidators (32.9%) and residents of the most contaminated with radionuclides areas of Russia (57.7%).

In 1998 radiation risks for induction of malignant neoplasms for the follow-up from 1986 to 1996 were assessed on the basis of individual data on the cohort of liquidators regis-

tered at RNMDR. Previously we have published coefficients for radiation risk for the follow-up from 1986 to 1994 (*Radiat. Environ. Biophys.*, 1997; *Health Phys.*, 1998). The basic results of the study performed in 1998 are as follows: ERR/Gy for leukaemia excluding CLL is 9.9 (95 % C.I.: 1.1, 18.6); it is 0.9 for solid malignant tumours (95 % C.I.: 0.3, 1.6). Mean external radiation dose to liquidators is 0.11 Gy. So, statistically significant coefficients for radiation risks for malignant neoplasms at low radiation doses resulted from direct epidemiological study.

Results of analysis of thyroid cancer incidence in the territories of Russia most contaminated after the Chernobyl accident are given. In the work, data on incidence in the Bryansk, Kaluga, Orel and Tula regions (5240 thousand persons) are used.

For the analysis 3082 (age of 0–60 years) cases of thyroid cancer are considered from 1982 to 1996. Of them, 78 cases were among children and adolescents and 178 among the population who were children and adolescents at the time of the accident in 1986.

Excess absolute risk (EAR) was assessed with the use of reconstructed doses to the thyroid of exposed children and adolescents (age of 0–17 years) of Bryansk region. Cases detected over the period 1991 to 1996 were taken in the study. Dose-risk linear relationship was obtained. EAR is 2.21 (95 % C.I.: 0.74, 3.68) per  $10^4$  PYGy (person-year-Gy) for girls and 1.62 (95 % C.I.: -0.04, 3.23) per  $10^4$  PYGy for boys.

A dependence of risk of cancer on age at the time of exposure has been derived. For children of 0–4 years old the risk of induction of radiogenic thyroid cancer is 14 times higher than in adults. On the average, the risk coefficient in children and adolescents at the time of exposure is about 2.3 times higher than in adults.

The paper presents results of estimation of radiation risks in the cohort of children from the Kaluga region of Russian Federation exposed to radioiodine in 1986 as a result of the Chernobyl accident. This work was carried out under the Joint Medical Research Project on non-cancer thyroid diseases conducted by Sasakawa Memorial Health Foundation and MRRC of RAMS. By the end of 1998 the Kaluga part of the cohort including 2005 people was completed. All members of the cohort have individual radiometric thyroid data obtained between May and June 1986. All the subjects were under 10 years of age at the time of exposure. Analysis of the results has shown that the distribution of absorbed doses of internal exposure to the thyroid is close to log-normal distribution with a mean value of 55 mGy and standard deviation 69 mGy. The maximal dose is 1.1 Gy. The estimation of excess relative

risk (ERR/Gy) has revealed statistically significant ( $p < 0.05$ ) dose response in induction of non-cancer thyroid diseases for goiter n.o.s. (code ICD-9: 240.9) among children of 2–4 years old at the time of the Chernobyl accident.

### **Introduction**

In June of 1986 (in two months after the Chernobyl catastrophe) Ministry of Health of the USSR and Academy of Medical Sciences of the USSR made decision on setting up All-Union Distributed Registry (AUDR) for persons exposed to radiation. Research Institute of Medical Radiology of Academy of Medical Sciences of the USSR (now it is Medical Radiological Research Center of Russian Academy of Medical Sciences) was designated as heading institution responsible for setting up and managing AUDR.

Two basic tasks should be solved by the staff of the institute:

- prompt information support for making managerial decisions at the level of the Ministry of Health of the USSR towards minimization of consequences of the catastrophe;
- support for long-term radiation-epidemiological studies and identification of radiation and non-radiation factors modifying risk (similar work was performed under the registry of atomic bombing survivors in Hiroshima and Nagasaki).

The registry had been operating until 01.01.1992 (time of dissolution of the USSR). Information on 659 thousand individuals exposed to radiation including 285 thousand recovery workers of the Chernobyl catastrophe had been collected and analysed.

At the present time the Russian National Medical and Dosimetric Registry (RNMDR) is operating at MRRC RAMS (Obninsk) under Enactment of the Government of the Russian Federation № 948 of September 22, 1993 and Orders of the Ministry of Health of the Russian Federation and Russian Academy of Medical Sciences. Individual information on 531 thousand persons including 174 thousand emergency accident workers (“liquidators”) is stored at the registry.

### **Leukaemia and solid cancer incidence in emergency workers of the Chernobyl accident: risk estimates**

Risk for radiation-induced cancers is maximal for leukaemia, latent period for it is minimal, 2 years [1]. The first analysis for leukaemia radiation risks for liquidators of Russia was made in 1996 [2, 3]. In paper [2] authors applied cohort technology to the study, the

population of Russia stratified by sex and age was chosen as control group. Information on 48 leukaemia cases among male liquidators detected over 1986–1993 was analysed. Excess of leukaemia incidence among liquidators over control is statistically significant. Standardized incidence ratio for liquidators is 1.5 (95 % C.I.: 1.1, 2.0). Radiation risks of leukaemia were assessed on the assumption that the excess was caused by radiation. Magnitude of excess relative risk (ERR/Gy) is 4.3 (95 % C.I.: 0.8, 7.8).

In paper [3] authors used case-control technology. In the study statistically significant risks were not found, however the tendency towards relation of relative risk to dose was shown.

In the presented work the analysis of new data on leukaemia incidence among liquidators is given. For the period over 1993–1996 distribution of leukaemia cases by various reasons has changed: newly diagnosed cases and newly reported cases were added, diagnosis for some cases and date of its ascertainment were verified. Detected number of leukaemia cases allow us to analyze them with the use of the most reliable medical and dosimetric data. In the analysis, medical and dosimetric data from 6 regional centres of Russia (Severo-Zapadny, Volgo-Vyatsky, Povolzhsky, Centralno-Chernoziomny, Severo-Kavkazsky and Uralsky) were used.

The size of the cohort under study is 93849 individuals, of them 68199 persons have authorized doses recorded in documents.

Number of person-years for the period of follow-up was 903230 (648917 PY with authorized doses). Mean dose to a liquidator with authorized doses is 0.11 Gy. Mean age at arrival at 30-km zone around the Chernobyl accident is 32.4 years.

To estimate coefficients for radiation risk of leukaemia incidence, 22 cases with verified diagnosis were considered. Individual doses of external exposure to these cases are kept at RNMDR. Set of data used for estimation of coefficients for risks by methods of maximal likelihood is given in table 1.

At present, chronic lymphatic leukaemia (CLL) was not proved to be caused by radiation. That is why all types of leukaemia except for CLL (5 cases) were taken in the study of dose-response relationship. Data used for calculation of risk coefficients are given in table 2.



**Table 1.** Set of data used for estimation of dose-response relationship  
for leukaemia incidence (all types of leukaemia)

Dose group	Number of PY of follow-up	Number of cases	Mean dose (Gy)	Mean age of cases		Mean age of all liquidators	
				at exposure	at diagnosis	at exposure	at diagnosis
1	154226	5	0.02	32.6	37.0	34.5	42.7
2	211726	5	0.08	31.9	39.1	34.8	43.4
3	170453	6	0.16	31.9	39.5	34.9	44.2
4	111074	6	0.23	35.6	44.4	34.3	43.9

**Table 2.** Set of data used for estimation of dose-response relationship  
for leukaemia incidence (except for CLL)

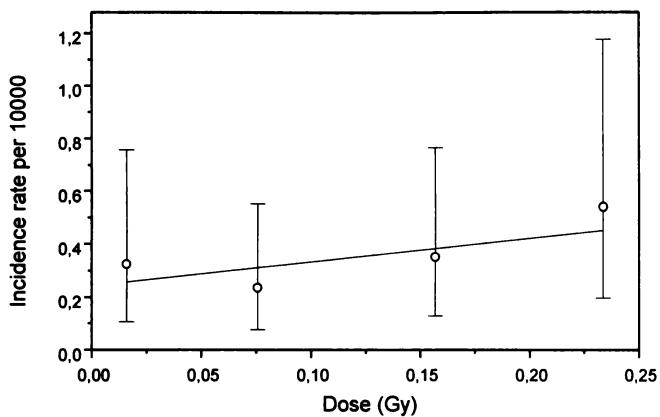
Dose group	Number of PY of follow-up	Number of cases	Mean dose (Gy)	Mean age of cases		Mean age of all liquidators	
				at exposure	at diagnosis	at exposure	at diagnosis
1	365952	7	0.05	31.7	38.4	34.7	43.1
2	170453	5	0.15	35.6	42.2	34.9	44.2
3	111074	5	0.23	34.2	43.3	34.3	43.9

Relationship between incidence rate and dose are shown in figures 1, 2. Estimates for risk coefficients for all types of leukaemia are shown in table 3.

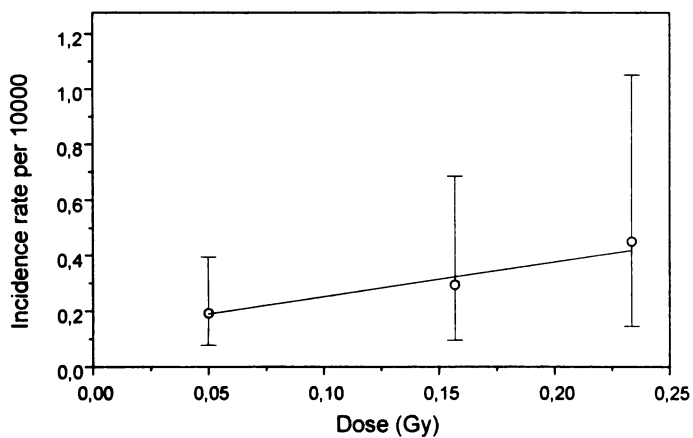
The obtained results show that coefficients for risk for all types of leukaemia are not significant. When CLL is set off, risk coefficients are statistically significant.

**Table 3.** Estimates for risk of radiation-induced leukemia in cohort of liquidators

Risk	All types of leukemia (95 % C.I.)	All types of leukemia except for CLL (95 % C.I.)
EAR [ $10^4$ PY·Gy] <sup>-1</sup>	0.9 (-0.3, 2.0)	1.2 (0.1, 2.3)
ERR/Gy	3.7 (-1.7, 8.4)	9.9 (1.1, 18.6)



**Fig. 1.** Dose-response relationship for leukaemia incidence (all types of leukaemia) among liquidators



**Fig. 2.** Dose-response relationship for leukaemia incidence (except for CLL) among liquidators

## Estimation of radiation risks for solid cancers

Cohort study was used for analysis of solid cancer incidence among liquidators. The cohort of liquidators under study consisted of 160564 persons. Distribution of liquidators in relation to dose of external exposure (cGy) is given in table 4. Mean age of liquidators at arrival at the zone around Chernobyl NPP is 34 years. The majority (80 %) of liquidators took part in recovery work over 1986–1987 [4].

**Table 4.** Distribution of liquidators in relation to dose of external exposure

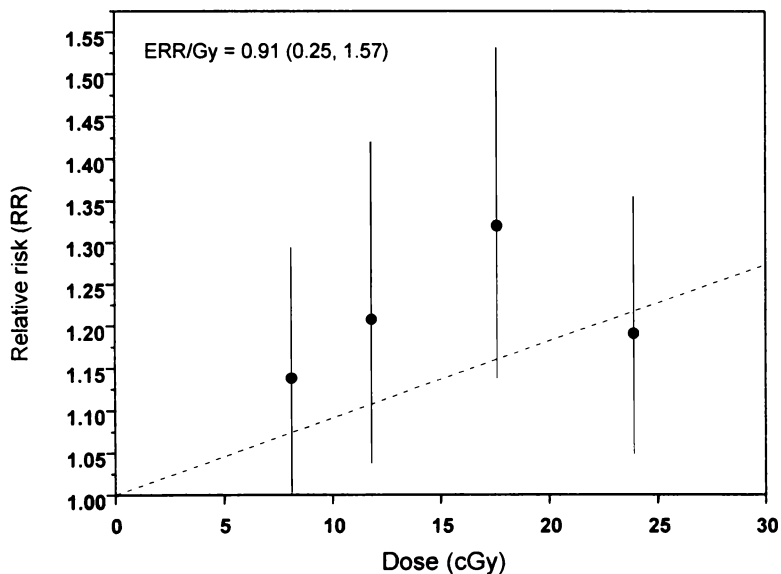
Total number	160564	100%
Without dose	40094	24.97
[0÷5]	38566	24.02
[5÷10]	30412	18.94
[10÷15]	11973	7.46
[15÷20]	13501	8.41
[20÷25]	20753	12.93
[25+]	5265	3.28

Figure 3 shows estimates for relative risk (RR) for all solid cancers. RR is ratio of incidence rates within some dose range to that attributed to the dose group of 0÷5 cGy. Values for ERR/Gy for malignant neoplasms of digestive organs and abdominal, as well as respiratory organs and breast are given in Table 5.

ERR/Gy > 0 is shown for all three classes of disease. However, ERR/Gy exceeds 0 significantly for the class “all solid cancers” only, for two other classes significant dose-response relationship is not found.

**Table 5.** ERR/Gy estimates (95 % C.I.) for several classes of malignant neoplasms

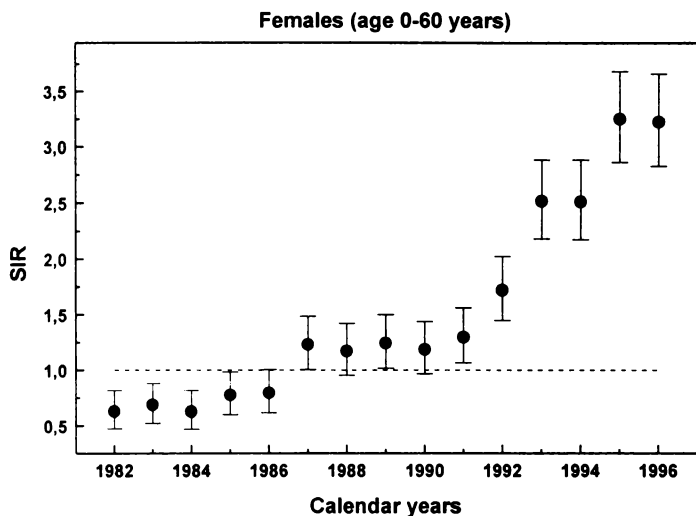
Classes of disease	Code (ICD-9)	ERR/Gy	Level of significance
All solid cancers	140–165.9, 170–195.8	0.91 (0.25, 1.57)	0.01
Malignant neoplasms of digestive organs and abdominal	150–159.9	0.85 (-0.3, 2.04)	0.2
Malignant neoplasms of respiratory organs and breast	160–165.9	1.13 (-0.24, 2.4)	0.14

**Fig. 3.** Estimates for relative risk (RR) for all solid cancers among liquidators (95 % C.I.)

### Risk of radiogenic thyroid cancer in Russia following the Chernobyl accident

According to the results of studies performed in Russia, the Ukraine and Belarus after the Chernobyl accident, essential increase in thyroid cancer incidence in the contaminated with radionuclides areas has occurred. One of potential causes of the growth is exposure of thyroid of the residents of the contaminated areas to incorporated iodine-131 ( $^{131}\text{I}$ ). This problem is particularly urgent for those residents of the contaminated areas who were children and adolescents during the exposure, as the risk of developing cancer (as well as dose) is strongly dependent on the age at the exposure.

Results of analysis of thyroid cancer incidence in the territories of Russia most contaminated after the Chernobyl accident are given. In the work, data on incidence in the Bryansk, Kaluga, Orel and Tula regions (5240 thousand persons) are used [5].



**Fig. 4.** Dynamics of standardized thyroid cancer incidence ratio in the four regions under consideration together (control - Russia)

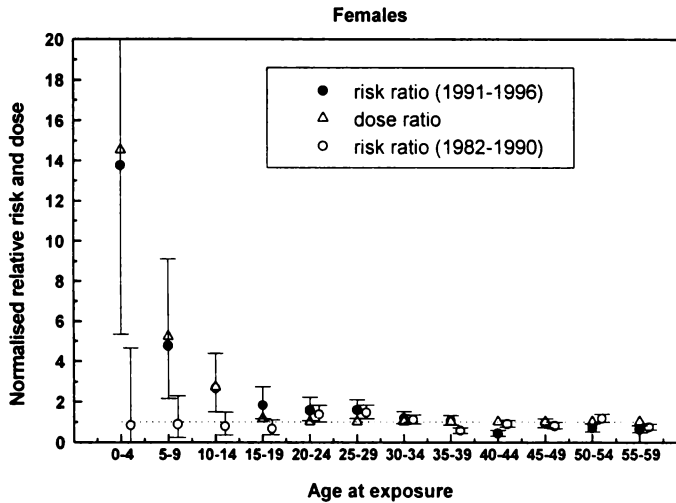
The dynamics of thyroid cancer incidence in the studied regions in comparison with Russia is presented in Figure 4.

Figure 4 presents a stan-

standardized incidence ratio (SIR) with 95 % confidence intervals (SIR = observed number of cases/expected number of cases) for all four regions altogether. The dynamics of SIR in 1982–1996 in the four regions reveals an interesting feature. Indeed, in 1982–1986 the thyroid cancer incidence, both in males and females, was lower than in Russia (Russia as a whole is taken as control). In 1982–1986 SIR is less than 1. In the second period 1987–1991 SIR, on the average, is more than 1 (1.6 times higher), i.e. the incidence in the four regions becomes higher than in Russia as a whole. As the period 1987–1991 is a latent period in radiation induction of thyroid cancer, the growth of incidence in this period can be attributed to introduction of a specialized examination system in these regions (the screening effect). After 1991 a certain growth of thyroid cancer incidence in the four regions of Russia under the study is observed.

Figure 5 presents results of calculating risk of radiation-related thyroid cancer in children and adolescents with respect to adults with 95 % confidence intervals. It can be seen that the relations for girls in the period of spontaneous cancers are close to unity and differ significantly from unity in the assumed period of development of radiation-induced cancers (1991–1996) for children and adolescents.

The points on the plot are shifted to reveal the bias in the values. As is seen from Figure 5, the relative risk of development of radiation-induced cancer for girls of 0–4 years of age at exposure is 14 times and for those of 5–9 years - 5 times higher than the risk for adults in the considered period 1991–1996. On the average, the risk coefficient in children and adolescents at the time of exposure is about 2.3 times higher than in adults.

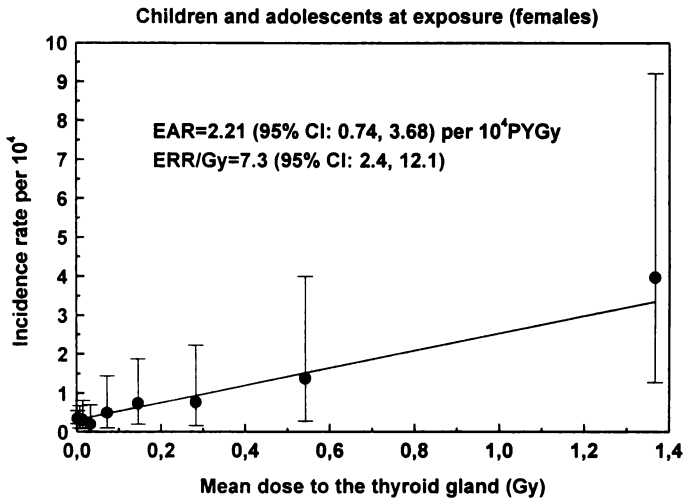


**Fig. 5.** Ratios of risks (RR) and doses (D) as a function of age at exposure and calendar period

Figure 6 shows relationship between incidence rate of thyroid cancer among girls exposed to radiation at the age of 0–17 years and the thyroid dose in Bryansk region. 48 cases diagnosed over 1991–1996 were analysed. All doses were divided into 8 dose intervals, the width of the interval was matched by criteria of homogeneous distribution of number of persons and cases. Median interval dose is calculated with the account for the weight of the size of age group of the population laying in a dose interval.

From Fig. 6 it is seen that dose-effect curve is close to line. It fits up-to-date ideas on existence of relationship between dose and thyroid cancer. Excess absolute risk (EAR) (angular coefficient of the relationship) is 2.21 (95 % C.I.: 0.74, 3.68) per  $10^4$  PYGy. Relative risk (ratio of EAR to the incidence rate at zero dose) is 7.3 (95 % C.I.: 2.4, 12.1). The obtained value of EAR within confidence limits corresponds to the value of risk for children and ado-

lescents (girls) due to exposure to incorporated  $^{131}\text{I}$  given in [6] -  $2.5 \times (4/3) \times (1/3) = 1.1$   $[10^{-4} \text{PYGy}]^{-1}$ . EAR is 1.62 (95 % C.I.: -0.04, 3.23) per  $10^4 \text{PYGy}$  for boys, however it is not statistically significant, maybe because of less number of thyroid cancer cases (25).



**Fig. 6.** Relationship between dose and thyroid cancer incidence rate among exposed children and adolescents (females) over the period of observation 1991 to 1996

### Assessment of radiation risks of non-cancer thyroid diseases

One of the most complex and topical problems related to radiation exposure and epidemiology considered by the Russian National Medical Dosimetric Registry (RNMDR) is the dynamics of thyroid cancer and non-cancer incidence. As to the dose response of thyroid cancers, by now statistically significant radiation risks have been established both for the cohort of the emergency workers from RNMDR [2] and children (at the time of the accident) exposed most to radiation, in particular to the incorporated iodine as a result of the Chernobyl accident [5]. At the same time, the problem remains open concerning estimation of radiation risks of non-cancer thyroid pathology. The number of publications on this topic is very limited.

For example work [7] describes a study of non-cancer diseases in the Japanese cohort AHS (Adult Health Study). The radiation risk coefficients were estimated to be: excess rela-

tive risk per Gy (ERR/Gy) 0.30 (95 % C.I.: 0.16; 0.47); excess absolute risk per  $10^4$  person-years·Gy (EAR/ $10^4$  PY Gy) is 11.96 (95 % C.I.: 6.65; 17.34); attributive risk per Gy (AR/Gy) is 16.4 % (95 % C.I.: 9.1; 24.2). In fact, this was the first work to prove statistical significance of the dose response of non-cancer thyroid disease in the adult cohort.

In 1997 the cohort radiation-epidemiological studies of non-cancer thyroid diseases were started as part of the joint project of MRRC of RAMS and Sasakawa Memorial Health Foundation. It was planned to form a cohort of children who were under 10 years at the time of the Chernobyl accident and live in two regions of Russia: Kaluga region (not less than 2000 persons) and Bryansk region (not less than 1000 persons). The particular requirement was that data of individual thyroid measurements conducted in May–June 1986 were to be available for each member of the cohort.

The works under the project are to consist of three stages: estimation of absorbed thyroid dose from incorporated iodine for each member of the cohort; medical examination of each member of the cohort based on screening using ultrasonic instrumentation; radiation-epidemiological analysis of individual medical and dosimetric data and estimation of radiation risks in the dynamics of non-cancer thyroid pathology.

The present paper presents main results of the joint project of MRRC of RAMS and Sasakawa Memorial Health Foundation for the Kaluga part of the cohort (the Bryansk part of the cohort has not been completed). The Kaluga part of the cohort includes 2005 persons meeting the above requirements of age at the time of the accident and availability of individual thyroid radiometry data.

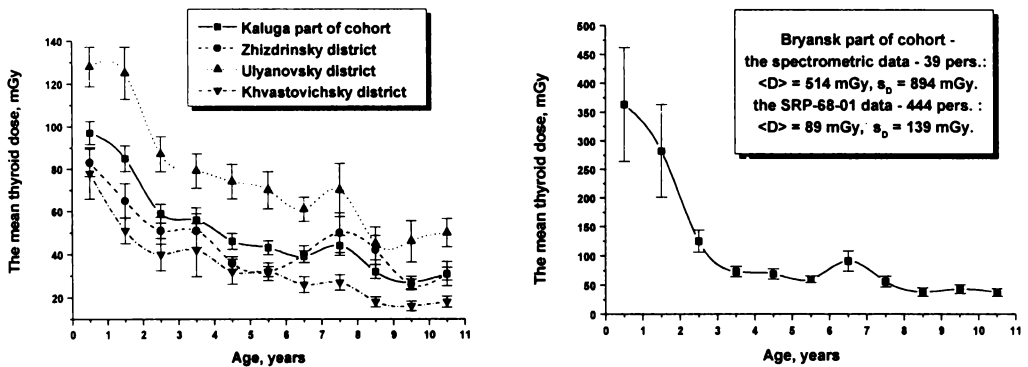
Table 6 presents the structure of morbidity among the cohort members from the Kaluga region. The largest proportion was for the so-called "goiter n.o.s. (not other specified)" (ICD-9 240.9). The study has covered diagnoses with ICD-9 codes 240.9-246.2. In-born abnormalities (759.2, 3 cases) and thyroid cancer (193.0, 2 cases) are not considered in the further analysis, while relevant persons are not excluded from the cohort.

As the background morbidity may depend on sex, the model was added with stratification by sex. The estimated thyroid doses depend on age (see Figure 7). That is why the excess relative risks were considered for separate age groups. Although it was also done for the whole cohort in general.



**Table 6.** Structure of thyroid diseases among the cohort members from the Kaluga region (*Y* is the number of cases)

ICD-9	Diagnosis	Both sexes		Boys		Girls	
		<i>Y</i> , persons	%	<i>Y</i> , persons	%	<i>Y</i> , persons	%
193.0	Malignant neopl. thyroid	2	0.62	2	2.3	0	0
240.9	Goiter n.o.s.	166	51.6	39	45.4	127	53.8
241.0	Nontoxic uninodular Goiter	39	12.1	11	12.8	28	11.9
241.1	Nontoxic multinodular Goiter	14	4.4	5	5.8	9	3.8
245.2	CHR lymphocyt. thyroidit	17	5.3	4	4.7	13	5.5
246.2	Cyst of thyroid	81	25.2	22	25.5	59	25.0
759.2	Endocrine anomaly nec.	3	0.92	3	3.5	0	0



**Fig. 7.** Dependence of the mean absorbed thyroid dose for the cohort members on age at the time of the accident

As the history of the cohort before 1997 was not known, the regression model for the Odds Ratio (OR) in the form of

$$OR = \exp(b_{sex}) \cdot (1 + ERR \cdot dose),$$

is used for Excess Relative Risk (ERR) assessment. The variable *dose* in this formula means the individual estimated thyroid dose and the parameter  $b_{sex}$  characterizes background odds ratio for different sexes.

The results of evaluation by the GMBO program of EPICURE package [8] with the default logistic subterm  $\exp(b_{sex})$  [8, 9] are shown in tables 7–10 in the rows marked as GMBO in the column "Program".

The analysis of ERR was also conducted with the historical cohort model with the assumption that the cohort members were free of diseases at the time of the accident. This assumption is partly approved by the available retrospective medical data on the Zhizdrinsky district's part of the cohort (661 persons), of which 580 persons had the same medical examinations in 1986 year. From these 580 persons only 2 persons had thyroid diseases in 1986. The Poisson regression model for the incidence rate and the AMFIT program of EPICURE [8] were used for the ERR evaluation. For decreasing the statistical scatter of individual thyroid doses 8 groups were formed: 0÷20, 20÷40, 40÷60, 60÷80, 80÷100, 100÷140, 140÷220, >220 mGy. The results of ERR evaluation by the AMFIT program are shown in tables 7–10 in the rows marked as AMFIT in the column "Program".

**Table 7.** Excess relative risk for non-cancer thyroid diseases with 95 % confidence intervals (C.I.). All ages

Thyroid diseases	ICD-9	Program	All ages		
			<i>p</i> *	ERR/Gy	95 % C.I.
All thyroid diseases	240-246	AMFIT	0.306	1.00	(-0.50; 3.18)
All thyroid diseases	240-246	GMBO	0.426	0.94	(-0.77; 3.67)
Goiter n.o.s.	240.9	AMFIT	0.019	3.61	(0.84; 7.99)
Goiter n.o.s.	240.9	GMBO	0.037	3.69	(0.59; 8.81)
All thyroid diseases except goiter n.o.s.	except 240.9	AMFIT	0.199	-1.60	(-1.91; 0.59)
All thyroid diseases except goiter n.o.s.	except 240.9	GMBO	0.242	-0.90	(N/A; N/A)

\* *p* - *p*-value of the likelihood ratio test

Tables 7–10 include results of calculation of the excess relative risk (ERR) per Gy which were made by two different models - binomial odds (GMBO) and Poisson regression (AMFIT), with 95 % confidence intervals (C.I.). The letter *p* stands for two-side *p*-value of the likelihood ratio test with respect to the zero model for which ERR=0.

**Table 8.** Excess relative risk for non-cancer thyroid diseases with 95 % C.I. Age of 0–1 years at the time of the accident

Thyroid diseases	ICD-9	Program	0–1 years old		
			$p^*$	ERR/Gy	95 % C.I.
All thyroid diseases	240-246	AMFIT	0.644	1.11	(-1.84; 8.71)
All thyroid diseases	240-246	GMBO	0.644	1.33	(-1.27; 11.11)
Goiter n.o.s.	240.9	AMFIT	0.434	2.31	(-1.55; 13.93)
Goiter n.o.s.	240.9	GMBO	0.448	2.57	(-1.34; 16.60)
All thyroid diseases except goiter n.o.s.	except 240.9	AMFIT	0.568	3.01	(-2.35; 82.59)
All thyroid diseases except goiter n.o.s.	except 240.9	GMBO	0.700	2.24	(N/A; 97.31)

\*  $p$  -  $p$ -value of the likelihood ratio test

**Table 9.** Excess relative risk for non-cancer thyroid diseases with 95 % C.I. Age of 2–4 years at the time of the accident

Thyroid diseases	ICD-9	Program	2–4 years old		
			$p^*$	ERR/Gy	95 % C.I.
All thyroid diseases	240-246	AMFIT	0.088	2.70	(0.07; 7.24)
All thyroid diseases	240-246	GMBO	0.156	2.87	(-0.30; 9.22)
Goiter n.o.s.	240.9	AMFIT	0.012	6.12	(1.44; 15.60)
Goiter n.o.s.	240.9	GMBO	0.023	7.14	(1.26; 20.52)
All thyroid diseases except goiter n.o.s.	except 240.9	AMFIT	0.291	-1.88	(-1.93; -1.80)
All thyroid diseases except goiter n.o.s.	except 240.9	GMBO	0.367	-0.91	(N/A; N/A)

\*  $p$  -  $p$ -value of the likelihood ratio test

The most appropriate evaluation for the goiter is done by regression model for the odds ratio (marked as GMBO) since the diagnoses of the goiter n.o.s. (ICD-9: 240.9) had unknown history before 1997 and could be established and removed several times for one child because of the nature of this disease.

The evaluation of ERR with the model for the incidence rate obviously would have bias in this situation and tends to have smaller mean value of ERR. Nevertheless, the principal results do not depend on the model used, as shown in tables 7–10.

**Table 10.** Excess relative risk for non-cancer thyroid diseases with 95 % C.I. Age of 5–10 years at the time of the accident

Thyroid diseases	ICD-9	Program	5–10 years old		
			$p^*$	ERR/Gy	95 % C.I.
All thyroid diseases	240-246	AMFIT	0.174	4.77	(-0.78; 14.13)
All thyroid diseases	240-246	GMBO	0.103	7.15	(-0.05; 20.34)
Goiter n.o.s.	240.9	AMFIT	0.934	-0.37	(-3.07; 10.89)
Goiter n.o.s.	240.9	GMBO	0.842	-0.91	(-2.84; 10.19)
All thyroid diseases except goiter n.o.s.	except 240.9	AMFIT	0.086	8.82	(0.26; 26.78)
All thyroid diseases except goiter n.o.s.	except 240.9	GMBO	0.048	12.02	(1.37; 35.74)

\*  $p$  -  $p$ -value of the likelihood ratio test

As shown in tables 7 and 9 for the disease "goiter n.o.s." (ICD-9: 240.9) the influence of the dose factor (ERR is not zero) is found as a significant value ( $p < 0.05$ ) for the age group 2–4 years at the time of the accident and on the average in the cohort. For the age of 2–4 years goiter n.o.s. ERR equals 7.14/Gy as estimated by binomial odds model (GMBO). ERR equals 6.12/Gy for the less probable situation when this diagnosis was established once for child since 1986, as calculated by the Poisson regression model (AMFIT). In both cases the 95 % confidence intervals are positive. It is clear from tables 7–10 that the goiter makes the main influence on the dose response for all non-cancer thyroid diseases. This response of course reveals the age dependence. The results of this work indicate that the age dependence of the non-cancer thyroid pathology needs to be studied and dose effects are possible to clarify, given the cohort in question is expanded.

## References

1. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., Vaeth M., Mabuchi K. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990//Rad. Res. 1996. V. 146. P. 1-27.
2. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Gorsky A.I., Maksyutov M.A., Rastopchin E.M., Konogorov A.P., Korelo A.M., Biryukov A.P., Matiash V.A. Leukaemia and thyroid cancer in emergency workers of the Chernobyl accident: estimation of radiation risks (1986-1995)//Radiat. Environ. Biophys. 1997. V. 36. P. 9-16.
3. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Konogorov A.P., Rastopchin E.M., Khait S.E. Case-control analysis of leukaemia among Chernobyl accident emergency workers residing in the Russian Federation, 1986-1993//J. Radial. Prot. 1997. V. 17, No. 3. P. 137-157.
4. Ivanov V.K., Rastopchin E.M., Gorsky A.I., Ryvkin V.B. Cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident: solid tumors, 1986-1995//Health Physics. 1998. V. 74(3). P. 309-315.
5. Ivanov V.K., Gorski A.I., Pitkevitch V.A., Tsyb A.F., Cardis E., Storm H. Risk of radiogenic thyroid cancer in Russia following the Chernobyl accident//Radiation and Thyroid Cancer/Eds. Thomas G., Karaoglou A., Williams E.D. Proceedings of an International Seminar "Radiation and Thyroid Cancer". Singapore, New Jersey, London, Hong Kong: World Scientific, 1999. P. 89-96.
6. Health effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. National Academy of Sciences Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. BEIR-V Reports. Washington DC: US National Academy of Sciences, 1990.
7. Wong F.I., Yamada M., Sasaki H., Kodama K., Akiba S., Shimaoka K., Hosoda Y. Noncancer diseases incidence in atomic bomb survivors: 1958-1986//Radiat. Res. 1993. N 135. P. 418-430.
8. Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A. EPICURE User's Guide. Settle: Hirosoft International Group, 1992.
9. Breslow N.E., Day N.E. The design and analysis of cohort studies//Statistical Methods in Cancer Research. V. II, IARC Scientific Publication No. 82. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.

**RADIATION BIOLOGY:  
GLORY OF THE PAST – CHANCES AND CHALLENGES OF THE FUTURE**

*J. Kiefer*

Strahlenzentrum der Justus-Liebig-Universität, Leihgesterner Weg 217,  
D-35392 Giessen, Germany

***Abstract***

The experimental investigation of biological radiation effects and the early attempts of a quantitative mathematical interpretation paved the way to modern molecular biology and the first clear description of the gene concept by Timofeeff-Ressovsky, Delbrueck and Zimmer in 1935. A further milestone was the discovery of repair processes in a damaged genome and their genetic background. These seminal studies stimulated not only the development of techniques culminating in the “human gene project” but prompted also new physical approaches in radiation research as for instance the subdiscipline of “microdosimetry”. The understanding of radiocarcinogenesis is still the great challenge but significant progress has already been made. Modern computational techniques are used to predict the formation of DNA lesions, linking radiation effects with the molecular structure of DNA. Radiation induced mutations can be analysed also at the molecular level giving new insights into the importance of the micro-pattern of energy deposition. New challenges have arisen: genomic instability, the understanding of genetically determined predisposition to radiation sensitivity and its significance for human health and the role of intercellular communication for the expression of biological radiation effects. Radiation biology thus does not only present itself as vital as when it started but it offers also unique possibilities to contribute to the understanding of the miracles of life and its evolution. The combination of modern physics and molecular biology makes it a unique example of interdisciplinary research. The paper attempts to link the historical development with present-day achievements to illustrate the great potentials of radiation biology and to demonstrate its significance for both the understanding of fundamental processes and the practical needs for the protection of people and the environment.

## ***Introduction***

Very soon after the discovery of X-rays by Wilhelm Conrad Röntgen in 1895 their potential for medical application was realized. It was only some time later that also their damaging effects on biological systems were demonstrated, and it took more than half a century to establish clearly and quantitatively their carcinogenic action. While in the beginning X-rays and radioactivity were hailed as a means to cure nearly every disease our present time is characterised by a wide-spread “radiophobia”. As one consequence of these applications in the life, sciences are avoided, and research in this area diminishes. The achievements of biological radiation research tend to be forgotten, and potentials are overlooked. Nicolai Timofeeff-Ressovsky was one of the very great pioneers in this area – a symposium to celebrate the hundredth anniversary of his birth constitutes thus a fitting opportunity to remember the great achievements of the past and to look into the future. In a short presentation like this it is impossible to review the field with any kind of comprehensiveness so that only examples can be given to illuminate the scene. The choice has to be subjective and dictated by personal interest.

### ***Radiation and fundamental biological research***

#### *Genes and chromosomes*

The human genome project occupies today the pages not only of the scientific literature. Although the term “gene” was introduced already in the beginning of the 20<sup>th</sup> century its meaning was only loosely defined as a unit of inheritance. The seminal work of H.J. Muller [1] showing that mutations can be caused by X-rays established a link between genetics and physics opening the way to a quantitative understanding. Timofeeff met Muller in 1932 while working in Berlin-Buch and he also came in contact with his great colleague and friend Max Delbrück, a physicist with a deep interest in fundamental biology who was later (1936) awarded the Nobel Prize in Medicine or Biology. Friedrich Dessauer, another physicist, had some time ago developed a theory (“*Treffertheorie*”, “hit theory”) to explain the inactivation of microorganisms by X-rays where he applied the principles of quantum physics to biological problems. Timofeeff-Ressovsky, his co-worker K.G. Zimmer, and Delbrück used this approach to interpret the new findings in genetics which culminated in a long three-part paper published in a hidden journal [2]. Since the reprints which they sent to

friend had a green cover it was always called “the green pamphlet”. Here the molecular nature of the gene was for the first time clearly postulated. In hindsight one must say that few publications had ever such an impact. Erwin Schrödinger read it while being exiled in Dublin, and it prompted him to his famous small book “What is life?” [3]. After reading this, another physicist, Francis Crick, was led into molecular biology [4] - the result is known...

It is rarely acknowledged that radiation biology also gave an early clue to the chemical nature of the genetic material: In 1930 the American Gates measured the wavelength dependence of the inactivation of bacteria by UV [5] and found a striking similarity with the absorption spectrum of nucleic acids, clearly ruling out proteins which were at that time generally assumed to be the constituents of genes. The chemical proof was only given in 1943 by Avery et al. [6] – more than 10 years later! The technique of action spectroscopy has more recently succeeded also in an enigma of present-day molecular biology – the clarification of the “scrapie” agent, a close relative of the substance causing BSE. Tikvah Alper showed already in 1963 that it does not consist of nucleic acid [7] and contributed thus significantly to the currently accepted “prion” hypothesis [8].

### *Repair*

Obviously the interaction of radiation caused alterations in the gene which ultimately changed its genetic meaning but the nature of the lesions as well as the way how mutations were permanently established were unknown. It is clear now that initial lesions in DNA are not yet mutations but require fixation by error-prone repair. It sounds paradoxical but there are no mutations without repair. An essential first step to elucidate the underlying processes – which are not yet known even today – was the isolation and identification of pyrimidine dimers as principal UV-photoproducts [9] whose unusual properties and stability made the discovery of genetic repair processes possible. The long, and not yet concluded, way began with photoreactivation in 1947 [10]. A first highlight and landmark was the finding that lesions in DNA can be removed and error-free repaired by excision in 1964 [11, 12]. The existence of cellular repair had been suggested – without knowledge of its nature – by the work of Mortimer Elkind [13]. Today much is known about the molecular mechanisms, too much to be summarised here (see [14] for further references).



With the identification of essential DNA alterations the term “hit” received a new and more concrete meaning. The actual process of lesion formation is, however, in most cases not yet clear. This is particularly true with different types of ionising radiation. It is now well-known that dose (i. e. energy deposited per unit mass) does not solely determine the biological outcome. Densely ionising particles usually display a higher effectiveness per unit dose than more conventional radiations like X- or gamma-rays. Obviously the microscopic pattern of energy deposition plays a decisive role. Considerable progress has been made in the understanding of this both experimentally and by using sophisticated theoretical computational approaches. It started with realizing that dose in its conventional definition loses its unambiguous meaning in very small mass elements which led to the establishment of “microdosimetry” as a special subdiscipline [15]. It is built on the principles of target theory and extends the ideas of Timofeeff-Ressovsky [16] and Lea [17] who aimed at explaining quantitatively the formation of chromosomal aberrations by different types of radiation – still an important and largely unsolved task of theoretical radiobiology.

We witness today a marriage between radiation physics and microbiology. Sophisticated computational approaches are applied to determine the microstructure of energy deposition at DNA dimensions to understand the formation of initial lesions [18]. This is not of fundamental interest but has practical implication in radiation protection. The doses which are commonly encountered are much too small to assess the hazards caused by epidemiological investigations. A better theoretical understanding of radiation carcinogenesis would allow a reasonable extrapolation and lead to a more rational risk assessment.

Figure 1 shows an example of the different energy depositions by alpha particles and X-rays. A slab of  $1 \times 2 \times 1 \mu\text{m}$  is traversed by 3 alpha particles (energy 4 MeV). The “local doses” are depicted as a function of distance. One sees that very high doses can result locally which is not the case if the same mean dose is given by X-rays. This very heterogeneous distribution is the reason for the well-known higher biological effectiveness of charged particles.

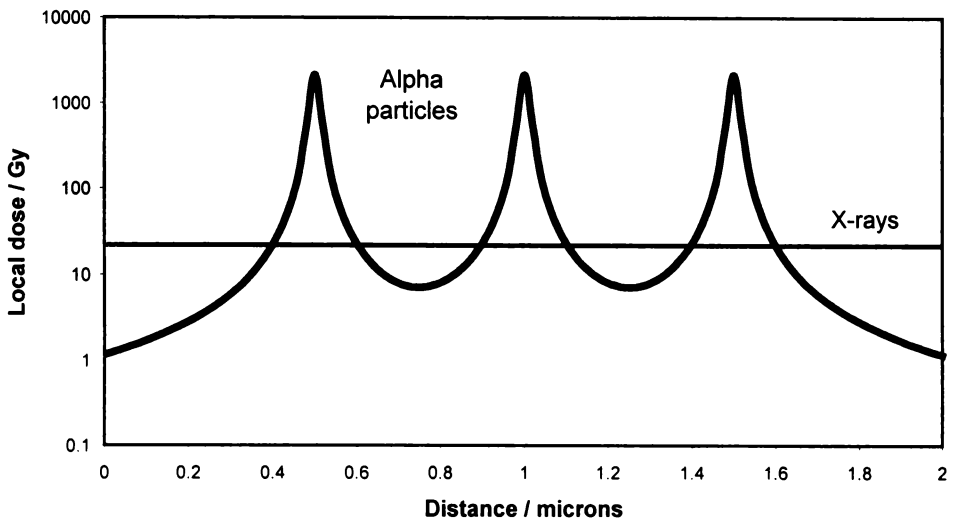


Fig. 1: Distribution of “local doses” in a slab of  $1 \times 2 \times 1 \mu\text{m}$ . The mean dose is 22 Gy

### ***Mutation induction by charged particles***

To illustrate current approaches and methods in modern radiation biology an example is taken from our own work. We have been interested in mutation induction in mammalian cells by charged particles for many years, most of the results are published [19, 20, 21], so that the description of methods can be brief. It is well-known that the effectiveness of alpha particles to induce mutations is considerably higher than that of X-rays if measured on a per unit basis. In order to elucidate the underlying molecular processes we studied the pattern of deletions in isolated mutants by multiplex polymerase chain reaction [22]. The system used was resistance to 6-thioguanine in V79 Chinese hamster cells. The responsible gene (hypoxanthine phosphoribosyl transferase, HPRT for short) is located on the X-chromosome, has a length of 34 kilobase pairs and contains 9 exons with a total coding region of 661 base pairs. The resulting deletion patterns can be classified as "no" (i. e. no detectable deletions) representing either point mutations or translocations (see below), "partial" (i. e. some but not all exons deleted) or "total" (all exons deleted). Since ionising radiations are known to induce mostly DNA double strand breaks one would expect only very few point mutations, if any. Surprisingly 20 % of this type were found with X-rays and still 6 % with alpha particles. A careful background correction ruled out that they were due to pre-existing spontaneous mutants. The fraction of total deletions increased from 17 % with X-rays to 56 % with alpha

particles as one would naively expect. A so far unknown pattern was seen with alpha particles (later also with heavier ions, unpublished data) which we call "non-contiguous deletions". They are characterised by more than 2 breakpoints in the gene, i. e. deleted regions are interspersed by intact portions. They have never been found with X-rays (or UV) and very rarely in spontaneous mutants. They seem to constitute thus a signature of high-LET radiations [20].

The occurrence of mutations without deletions warrants further investigation. We have started measurement using RT (reverse transcriptase) PCR to unveil breakpoints in intronic regions between exons which inhibit the formation of cDNA. These studies are in progress and not yet completed. In parallel mutants are studied at the chromosomal level, this time in human cells where probes for all chromosomes are readily available. The X-chromosome was specifically stained by "fluorescence *in situ* hybridization" (FISH). Preliminary results indicate that with X-rays about 20 % of the mutant cell show translocations in the X-chromosome so that it seems likely that a high proportion of the mutations which display no detectable deletion are caused by translocations.

### ***Where we are and where we go***

#### *Radiation, the cancer problem, genomic instability and cellular regulation*

In spite of many decades of vigorous research activities the cancer problem is still *the* enigma of present-day biology. Radiation research has still much to contribute towards its solution. Radiation is one of the best characterised agents known to cause cancer, it can be well quantified and applied in a very controlled way – contrary to most chemicals.

Current models suggest that more than one mutation is involved in the development of cancer [23] and it was difficult to reconcile this with the low mutations frequencies observed with radiation doses known to lead to tumour formation. A possible clue lies in the discovery of "genomic instability" [24, 25] which greatly changed our views on the state of cells surviving a radiation insult. It is now clear that they harbour a source of instability leading to new mutations and chromosomal aberrations many generations after exposure. The mechanism of this effect is currently completely unknown, if unravelled it will certainly also shed new light on the understanding of the whole process of carcinogenesis.

The repair of lesions in DNA is now fairly well known and many genes which are involved have been identified [14]. More recently considerable progress has also been made to understand the repair of DNA double strand breaks [26]. Techniques have become available to study also the faithfulness of these processes at the molecular level [27]. The predominant pathway in mammalian cells is “non-homologous endjoining” unlike in yeast where “homologous recombination” prevails. FISH methods allow one now to follow also the fine-structure of chromosomal aberration formation [28] so that in the near future cytogenetic and molecular approaches will be linked. This will allow one to characterize the essential steps of tumour formation in a more precise way.

In the beginning, repair processes were thought to be mainly of fundamental interest but without practical implications. This view changed rapidly when it was realized that repair deficiencies are the cause of quite a number of human diseases, the first one was *Xeroderma pigmentosum* which is characterized by extreme UV-sensitivity and proneness to cancer [29]. Nowadays it is known that there are many more examples of genetic predisposition to increased radiosensitivity [30]. Mutations in the respective genes may be fairly widespread, and their phenotypic expressions do not necessarily depend on homozygosity. Another famous example is *Ataxia teleangiectasia* (AT). Homozygotic mutations in the respective gene (ATM) confers sensitivity to ionising radiation and also cancer proneness. The mechanism is still not clear but it is well documented that the ATM-gene plays an important role in the regulation of cell cycle progression and repair [30].

The cell cycle was discovered in conjunction with radiobiological research [31] and it continues to be a matter of fascination. The link between DNA damage (and its repair) and cycle progression constitutes an essential feature in the maintenance of stable cellular life. Several checkpoints exist where decisions are taken whether progression is halted to overcome lesions which otherwise would be deleterious [32]. An intricate network exists linking damage recognition, repair and the cell cycle. There is, however, also another way out to protect the organism from the accumulation of unduly altered cells, namely *apoptosis*. It is an attractive, though not proven, hypothesis that cancer cells escape this suicide programme and are in this way able to survive with a severely changed genome. We are just starting to understand this complex processes and the contribution of signal transduction between cells and between the cell and the extracellular matrix [33, 34].

Even in countries which do no longer subscribe to the use of nuclear energy, radiation protection is still high up on the agenda. Radiation is still being used in technical and medical applications (the most important being X-ray diagnosis) and the terrestrial environment contributes on an average about 2.4 mSv per year and person. Risk estimates rely essentially only on epidemiological investigations (with the Japanese Life Span Study still being the most important) but they can provide reliable data only for equivalent doses above about 100 mSv. This faces the community with the problem how an extrapolation can be reasonably made. The current system favours the "linear non-threshold" (LNT) approach which has recently been heavily criticized with claims that the risk is either severely under- or overestimated. Both sides use essentially the same data for their arguments illustrating the lack of convincing unifying principles. There seems to be agreement among experts that epidemiology cannot help to solve the problem of low doses but that a better understanding of fundamental mechanisms is necessary.

Radon contributes up to about 2/3 to the natural radiation burden. There is solid evidence that the inhalation of this radioactive gas leads to lungs cancer, based on studies with Uranium miners [36], but the exposures were much higher than encountered in normal daily life. With environmental Radon concentrations a lung cell is hardly hit by more than one alpha particle per year with the majority without any hit at all. The study of this situation requires special techniques which have been developed by a number of groups during the last years. "Microbeam" installations allow one to record the action of a single particle and it could be shown that it is able to induce mutations [35].

The human exploration of space and air travel at high altitudes pose new problems: The extraterrestrial radiation field is quite different from that on earth consisting mainly of energetic ions from hydrogen to iron. If they interact with the atmosphere or vessel material they give rise to a number of secondaries of which neutrons play an important role. There are no human data to judge the hazard in this unusual environment, and there is a need for fundamental understanding. A review of the present state was recently compiled [36].

### **Conclusions**

The history of radiation biology has still to be written. The very short account given here attempted to highlight some of its important achievements demonstrating the role it

played for the development of modern biology. Many facets had to be left out, e.g. the connection between radiation biology and radiotherapy. Only a few examples could be given how radiation biology is also today interwoven with the progress of knowledge in biology (and medicine). They were aimed at illustrating that radiation is old but not ageing. There is no reason to fear for its future but it must be open to new developments, both in biology and in physics. This interdisciplinary approach is its main strength. Nicolai Timofeeff-Ressovsky pioneered it in his days but the message he left us is still valid today. It is ours to prove to be worth of his heritage.

### **References**

1. Muller H.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. US. 1928. V. 14. P. 714.
2. Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M. // Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. 1935. V. 1. P. 189.
3. Schrödinger E. What is life? Cambridge University Press, 1942.
4. Watson J. D. The double helix. London: Weidenfeld and Nicolson. 1968.
5. Gates F.L. // J. Gen. Physiol. 1930. V. 14. P. 31.
6. Avery O.T., MacLeod C.M., McCarthy M. // J. Exper. Med. 1944. V. 79. P. 137.
7. Alper T. // Radiat. Res. 1993. V. 135. P. 283.
8. Safar J., Prusiner S.B. // Prog. Brain Res. 1998. V. 117. P. 421.
9. Beukers R., Behrends W. // Biochim. Biophys. Acta. 1960. V. 41. P. 550.
10. Kelner A. // Proc. Natl. Acad. Sci. US. 1949. V. 35. P. 73.
11. Setlow R.B., Carrier W.L. // Proc. Natl. Acad. Sci. US. 1964. V. 51. P. 226.
12. Boyce R.P., Howard-Flanders P. // Proc. Natl. Acad. Sci. US. 1964. V. 51. P. 203.
13. Elkind M.M., Sutton H. // Nature. 1959. V. 184. P. 1293.
14. Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W. DNA repair and mutagenesis. Washington: ASM Press, 1995.
15. Rossi H.H., Zaider M. Microdosimetry and its applications. Heidelberg: Springer-Verlag, 1996.
16. Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G. Das Trefferprinzip in der Biologie. Leipzig: S. Hirzel Verlag, 1947.
17. Lea D.E. Actions of radiations on living cells. Cambridge University Press, 1946.

18. Goodhead D.T. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1994. V. 65. P. 7.
19. Stoll U., Schmidt A., Schneider E., Kiefer J. // *Radiat. Res.* 1995. V. 142. P. 288.
20. Stoll U., Barth B., Scheerer N., Schneider E., Kiefer J. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1996. V. 70. P. 15.
21. Schmidt P., Kiefer J. // *Mutat. Res.* 1998. V. 421. P. 149.
22. Rossiter B.J.F., Fuscoe J.C., Muzny D.M., Fox M., Caskey C.T. // *Genomics.* 1991. V. 9. P. 247.
23. Moolgavkar S.H., Luebeck E.G. // *J. Natl. Cancer Inst.* 1992. V. 84. P. 610.
24. Little J.B. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1998. V. 74. P. 663.
25. Kadhim M.A., Macdonald D.A., Goodhead D.T., Lorimore S.A., Marsden S.J., Wright E.G. // *Nature.* 1992. V. 355. P. 738.
26. Karran P. // *Curr. Opin. Gen.* 2000. V. 10. P. 144.
27. Löbrich M., Ikpeme S.E., Kiefer J. // *Int. J. Rad. Biol.* 1994. V. 65. P. 623.
28. Fomina J., Darroudi F., Boei J.J., Natarajan A.T. // *Int. J. Radiat. Biol.* 2000. V. 76. P. 807.
29. Cleaver J.E. // *Nature.* 1968. V.218. P. 652.
30. Meyn M.S. // *Clin. Genet.* 1999. V. 55. P. 289.
31. Howard A., Pelc S. // *Heredity.* 1953. V. 6. P. 261.
32. Lowndes N.F., Murguia J.R. // *Corr. Opin. Gén.* 2000. V. 10. P. 17.
33. Barcellos-Hoff M. H., Ravani S.A. // *Cancer Res.* 2000. V. 60. P. 1254.
34. Dimitrijevic-Bussod M., Balzaretto-Maggi V.S., Gadbois D.M. // *Cancer Res.* 1999. V. 59. P. 4843.
35. Hei T.K., Wu L.J., Liu S.X., Vannais D., Waldren C.A., Raners-Pehrson G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94. P. 3765.
36. Kiefer J. // *Mutation. Res.* 1999. V. 430. P. 299.

## КЛАССИЦИЗМ И КРИЗИС В РАДИОБИОЛОГИИ

*С.П. Ярмоненко*

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Одной из величайших заслуг Н.В. Тимофеева-Ресовского в радиобиологии являются сформулированные совместно с К.Г. Циммером и М. Дельбрюком в конце сороковых годов «принцип попадания в эффективный объём, принципы мишени и усилителя» [11], как пусковой механизм возникновения радиационных мутаций, в том числе и летальных для клетки. Не вдаваясь в детали и сильно упрощая, можно сказать, что основу этих классических построений (в обиходе – классицизма) можно свести к представлениям о клетке как о гетерогенной системе, состоящей из крайне различающихся между собой по жизненной значимости структур. При этом судьба подвергшейся облучению клетки определяется повреждением уникальных структур в результате чисто вероятностного «попадания» в них квантов ионизирующего излучения. Разработанный авторами классицизма математический аппарат позволил не только количественно оценить вероятность гибели клеток от дозы излучения, но и в те далёкие от достижений современной молекулярной биологии времена определить размеры отдельных генов. Именно с этого времени зародилась радиобиология как наука, ибо любые исследования могли получить количественные оценки, в том числе и прогностического порядка; иными словами, возникла истинная количественная радиобиология. Тем самым был нанесен сокрушительный удар качественным описательным представлениям о клетке как о некой аморфной системе, имевшим место некоторое время во всём мире, а в России принявшим особо уродливое выражение (живое вещество Лепешинской и т.д. и т.п.) на долгие годы, начиная с лысенковских времён и оставаясь хотя и в изменённом, но всё равно далёком от количественных принципов виде (например, «учения» о радиотоксинах, цепных реакциях и пр.) и по сегодняшний день.

Естественно, что многие из стремительно появлявшихся в связи с бурным научно-техническим прогрессом новых данных не могли быть сразу объяснены в узких



рамках сформулированного ещё до их появления принципа попаданий, хотя, как теперь ясно, эти данные ни в какой степени ему и не противоречили. Более того, оригинальные представления Н.В. Тимофеева-Ресовского, как всякая классика, имея непреходящую ценность, обеспечивают простор для осмысления новых данных, неизбежно возникающих по мере развития и совершенствования науки, но лишь при условии, если эти данные получены в результате корректно поставленных экспериментов, как и было неоднократно продемонстрировано его учениками и последователями. В полной мере это относится к возможности разрешения кризиса, переживаемого сейчас мировой и особенно российской радиобиологией.

Как мы специально рассматривали ранее [16], в большой степени этот кризис оказался связанным с пристальным вниманием к биологическим эффектам облучения в малых дозах, в частности, необходимостью их связи с состоянием здоровья человека. Смещение интенсивности радиобиологических исследований с эффектов, возникающих при больших, заведомо поражающих дозах излучения, на изучение его низких уровней, происходящее в последнее десятилетие, определяется тремя факторами реальной действительности:

- 1) весьма скромными успехами в профилактике и лечении острой лучевой болезни (к сожалению, без чётких обнадеживающих перспектив) при заметном ослаблении угрозы возникновения ядерных конфликтов;
- 2) незначительным прогрессом в радиационной онкологии, несмотря на использование новейших источников излучения и различных клинко-радиобиологических подходов, включая применение альтернативно действующих радиомодифицирующих агентов;
- 3) стремительным развитием атомной энергетики в различных областях жизни и деятельности человека и сопряжённым с ним увеличением людских контингентов, контактирующих с низкими уровнями излучения, включая, к сожалению, неизбежную, пусть сколь угодно малую, вероятность возникновения аварийных ситуаций и их последствий для населения.

В создавшихся условиях необычайную актуальность приобретает разработка научно обоснованных оценок эффектов малых доз (ЭМД) ионизирующего излучения, на которых должна базироваться современная концепция регламентации

радиационного фактора. Острота вопроса дополнительно определяется двумя обстоятельствами: с одной стороны, существованием различных, часто противоположных точек зрения на ЭМД, главным образом, на их значимость для здоровья, а с другой – нарастающей критикой действующих регламентационных принципов, основанных на линейной беспороговой модели действия ионизирующих излучений. Эта проблема специально рассматривается в литературе последнего времени в связи с разработкой проекта национальной концепции радиационно-гигиенического нормирования [3, 7, 12, 13, 15, 17]. К сожалению, следует признать, что по поводу взаимоотношения ЭМД и состояния здоровья среди российских исследователей не только отсутствует единство, но возникли кажущиеся непримиримыми противоречия. Заметим, что сама по себе возможность различий в интерпретации одних и тех же фактов внутренне присуща науке, ибо именно в сопоставлении разных взглядов часто удаётся приблизиться к истине. При этом, однако, даже крайние точки зрения должны базироваться на безукоризненном фактическом материале и при отсутствии вразумительных научных обоснований не противоречить существующим классическим радиобиологическим постулатам. Казалось бы, эти требования должны неукоснительно соблюдаться в первую очередь в России, где на протяжении 15 лет не утихают острые споры по поводу истинных причин последствий чернобыльской аварии. Однако на самом деле многие исследователи забывают об этом и в попытках во что бы то ни стало отстаивать свою точку зрения даже реальные факты расстройства здоровья, в абсолютном большинстве случаев имеющие социальную природу (не говоря о случайных недостаточно серьёзных наблюдениях), относят к ЭМД.

Проведенный недавно собственный детальный анализ источников подобного рода ошибочных оценок с приведением конкретных примеров [17] освобождает от необходимости их повторного рассмотрения. В данном сообщении хотелось бы поделиться представлениями о том, как повёл бы себя в сегодняшней достаточно нелепой ситуации Николай Владимирович. Данные виртуальные построения логически обоснованы неизбежным развитием теории классицизма, расширяющим возможности объяснения возникающих новых фактов и явлений, а также личным знакомством с Николаем Владимировичем, постоянно демонстрировавшим остроту ума и широту

взглядов в аналогичных ситуациях, непосредственным свидетелем чего мне довелось бывать неоднократно.

Уже содержащиеся в упомянутой выше первоначальной формулировке принципа попаданий формальные понятия «эффективный объём» и «усилитель» предопределяли в рамках этой теории не противоречащую ей трактовку большинства фактов и явлений, открытых в последнюю четверть века на молекулярном и/или клеточном уровне. Подобная уверенность, кстати, уже высказывалась Тимофеевым-Ресовским в совместной с ближайшими учениками монографии [10]. На самом деле открытие новых явлений, например различных видов пострадиационной репарации ДНК и восстановления жизнеспособности облучённых клеток, лишь материализовало эти формальные понятия, наполнив их конкретным содержанием. В большой степени это относится ко многим ЭМД, в том числе и к противоположным по знаку. В частности, увеличение эффекта на единицу дозы (что в определённом диапазоне малых доз приводит к отклонению от классического хода дозовой кривой), показанное для некоторых видов клеток и стимулирующее действие малых доз, обнаруженное на очень многих объектах, адаптивный ответ, а также репарация двойных разрывов ДНК вполне укладываются в рамки классического формализма. Между тем интерпретация части из новых феноменов до сих пор остаётся предметом постоянных дискуссий, демонстрируя необходимость проведения дальнейших исследований [4, 14].

Вспоминая нетерпимое отношение Николая Владимировича ко всякого рода умозрительному, бездоказательному или «модному» выпендрежу, приведу лишь два примера.

Как-то в конце 60-х или в начале 70-х годов на одном из весьма часто проводившихся тогда симпозиумов Научного совета по проблемам радиобиологии АН СССР, на этот раз в Ереване, достаточно солидный биохимик излагал свои соображения относительно первичных механизмов действия ионизирующих излучений, демонстрируя эти представления замысловатыми и крайне сложными схемами. Помню, как меня и сидевшего рядом Володю Корогодина (мы были тогда слегка моложе) раздражали эти умозрительные графические хитросплетения... Вдруг, совершенно неожиданно, на «арену» стремительно вырвался Николай Владимирович и, гневно расхаживая перед трибуной, обрушил на съёжившегося оратора (очевидно, в

назидание многим сидевшим в зале его последователям) тираду удивительно убедительных аргументов, опровергавших в принципе подобные бездоказательные нагромождения в науке. «Неужели вы сами верите в придуманные вами и изображённые на этих замысловатых схемах хитросплетения? – вопрошал он растерявшегося фантазёра. – Ведь природа сама по себе столь сложна, и задача естествоиспытателей состоит в том, чтобы елико возможно упростить процесс ее познания, а вы, батенька, напротив, пошли по пути усложнения пока ещё не изученных явлений, не только не имея никаких экспериментальных доказательств, но и не предлагая возможных путей их получения!»

А вот и другой, на первый взгляд противоположный пример, а на самом деле демонстрирующий непримиримость Тимофеева-Ресовского к любым умозрительным гиперболам. В те же самые времена происходило протрезвление после позорной васхниловской сессии и каждому «изменнику» хотелось как-то представиться в очищенном, а ещё лучше - в невинном состоянии. Помню одно из таких сборищ в МГУ. Неугомонный и нетерпимый по отношению к «вероотступникам» И.А. Рапопорт отказывается сидеть за одним столом в президиуме рядом с «перекрасившимися ренегатами». Друг друга активно сменяют разновозрастные ораторы, объединённые всплывшей страстной любовью к генетике и ко всем связанным с нею атрибутам. И вот, очевидно, насытившийся этим спектаклем, на трибуне появляется Николай Владимирович, на сей раз не столь разгневанный, но с заметной саркастической улыбкой, а в сочетании с его выдвинутой челюстью и тяжелым подбородком сарказм этот выглядел довольно внушительно. «Удивительное дело, – сказал он, – ни один оратор, будь то и молоденькая девушка, считает невозможным в своём выступлении, независимо от его сути, не проДНКать?!» Комментарии излишни.

Легко представить себе, какой могла бы оказаться реакция «патриарха» на радиационную истерию, второй десяток лет бушующую вначале в СССР и продолжающуюся в сегодняшних России, Белоруссии, Украине и Казахстане. Подогреваемую СМИ, с подачи не обременённых профессиональными знаниями «гуманистов–медиков» и, к сожалению, при поддержке части радиобиологов, утверждающих о якобы особой опасности малых доз для здоровья человека. Хотя использование основных положений принципа попаданий строго ограничивается

анализом первичных элементарных событий и попытки использования их для объяснения формирования конечных реакций клеток и тем более организмов неправомерно [10], широкие натуралистические подходы Николая Владимировича и крепкая связь с землей-матушкой не могли бы оставить его равнодушным к сложившейся в России драматической ситуации. Как крупный радиационный генетик и просто мудрый и умный учёный он не мог бы примириться с одурманиванием населения, запуганного резким учащением различных заболеваний, а также ожиданием массового вымирания от рака и генетических последствий во многих поколениях, якобы неминуемо гарантированных под влиянием облучения в малых дозах, как результат чернобыльской и других радиационных аварий, а также полигонных ядерных испытаний. Ведь все это – не только вопреки логике, научным знаниям, но и, что самое главное, мировому опыту. Достаточно вспомнить, что частота генетических последствий облучения резко снижается у мышей по сравнению с дрозофилами, а при дозах ниже 1 Гр они до сих пор не зарегистрированы в нескольких поколениях большой популяции японцев, подвергшейся атомной бомбардировке.

Заметим, что российские паникёры не одиноки; они с радостью внимают немногочисленным иностранным «авторитетам» (басурманам, как в таких случаях любил выражаться Николай Владимирович) и с порога отвергают доводы своих коллег, в том числе отчётливо показывающих несостоятельность данных, которые кладутся в основу представлений об особой опасности облучения в малых дозах. Так и хочется услышать виртуальную фразу мэтра типа: «на то они и малые, в отличие от заведомо более опасных больших»...

Ещё раз отослав желающих к аналитическим обзорам [7, 17], детально рассматривающим эту проблему с приведением множества конкретных примеров, здесь ограничусь лишь перечислением пяти типов такого рода ошибочных оценок, их краткой расшифровкой и отдельными иллюстрациями.

1. Бездоказательное отнесение регистрируемых случаев расстройства здоровья (чаще всего психосоматического генеза) к влиянию радиации.
2. Переоценка роли событий, отмечающихся при малых дозах на молекулярном, биохимическом, а иногда и на клеточном уровне, в нарушении здоровья.

3. Подмена фактов «следствиями» из неподтверждённых гипотез или научно не обоснованными умозаключениями.
4. Выводы, сделанные на основании исследований, проведенных в неконтролируемых или неадекватных задаче условиях, или данных, противоречащих мировому научному опыту.
5. Заведомо неправдивая или безграмотная информация.

Учитывая большую неопределённость в понимании разными авторами понятия «малые дозы», уместно количественно охарактеризовать отнесенные к ним низкие уровни радиационного воздействия, имея в виду их возможное влияние на здоровье. Обоснование принятых значений приведено ранее (см. [7, с.40]), здесь лишь укажем, что используемое нами понятие «низкий уровень облучения» включает в себя либо малую дозу при любой мощности дозы в течение любого интервала времени вплоть до окончания жизни человека, либо и то и другое вместе. Так вот, в данном случае принято считать малой разовую эквивалентную дозу 0,1 Зв и меньше, а низкой – мощность эквивалентной дозы 0,1 Зв/год и ниже. При этом накопленная эквивалентная доза за жизнь не должна превышать 1 Зв. Рассмотренные выше и в [17] типы ошибочных оценок ЭМД касаются именно диапазона этих значений.

Говоря о первом, наиболее часто встречающемся в литературе типе досадных недоразумений, заметим, что среди населения, проживающего на территориях, загрязнённых радионуклидами (даже в самых малых количествах), а также среди ликвидаторов последствий аварии (ЛПА), подвергшихся облучению в рассматриваемом диапазоне малых доз, действительно часто встречаются различные соматические расстройства здоровья. В своём абсолютном большинстве они имеют социально-психологическую природу, стрессорную природу, т.к. вызваны далеко не безразличным для организма пребыванием в условиях постоянно нагнетаемого страха из-за якобы неминуемых вредных последствий облучения. При этом, однако, с одной стороны, не учитываются все прочие вредные факторы аварии, никакой связи не имеющие с радиационным воздействием, а с другой - игнорируются общеизвестные научные данные о том, что непосредственные детерминистские эффекты облучения возникают при значительно больших дозах. Крайним выражением подобных воззрений являются досужие домыслы о повышенной смертности среди ЛПА, распространяемые не только журналистами, но и отдельными безответственными

медиками и биологами, а также изрекаемые на весь мир высочайшими властными представителями, вплоть до министров, с телевизионного экрана. Между тем, по официальным данным государственного регистра, а также результатам специального исследования [5] уровень смертности среди российских участников ЛПА оказался даже ниже средних показателей среди мужской части населения того же возраста, причём большинство ликвидаторов (42%) умерло от травм и отравлений, а 33% - от болезней системы кровообращения. Заметим, что заблуждения такого рода не только приносят дополнительный вред и без того пострадавшему населению, усиливая его стрессорную нагрузку, но и дезориентируют его, а также местных медицинских работников и администрацию в выборе адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Не меньшее смущение вызывает переоценка роли в состоянии здоровья человека функциональных или структурных изменений молекул, субклеточных органелл, активности ферментов, действительно регистрируемых в экспериментах на животных при малых дозах. Более того, вряд ли и для «здоровья» мышей могут иметь значение, например, незначительные изменения микровязкости липидов эритроцитарных мембран, отмеченные при 2-3 сГр [1], тем более что эритроциты – наиболее радиорезистентные клетки крови. Подобные показатели, отражающие преходящие изменения в множественных, дублирующих друг друга клеточных структурах, даже в расширительном понимании классического формализма не могут иметь сколько-нибудь существенного значения. Между тем эти и подобные множественные показатели (см. [17]) рекомендуют использовать для оценки состояния здоровья участников ЛПА на ЧАЭС [1]. К этому же типу ошибочных оценок относится приращение многими авторами особой значимости возникновению хромосомных aberrаций в соматических клетках. Между тем современное состояние знаний не позволяет установить причинно-следственную связь между существованием aberrаций и состоянием здоровья, хотя они служат надёжным маркером радиационного воздействия в значительном диапазоне достаточно высоких доз. Весьма показательны в этом плане данные наблюдений за 59 пациентами, перенесшими острую лучевую болезнь I – III степени тяжести, у которых спустя 45-50 лет сохранялось от 3 до 25% лимфоцитов крови с хромосомными aberrациями, причём между уровнем aberrантных клеток и исходом болезни корреляции не наблюдалось [6]. Тем более маловероятной

представляется непосредственная связь состояния здоровья с хромосомными aberrациями при малых дозах, когда их количество не отличается от колебаний спонтанного уровня [8].

Подмена фактов ничем не обоснованными умозаключениями или доморощенными гипотезами – также, к сожалению, слишком частое явление в нашей действительности. Не случайна поговорка: «Россия – родина слонов». Приведу лишь один пример фантазмагорических нагромождений такого рода: «...при облучении низкой интенсивности в минимальных, считающихся безопасными дозах риск отдалённых последствий возрастает на несколько порядков... С уменьшением интенсивности излучения вероятность повреждения клетки увеличивается и при дозе, близкой к фоновой. Длительное воздействие представляет большую опасность, чем однократное облучение большой интенсивности» [9, с.259-263]. Комментарии вряд ли возможны, однако можно мысленно представить себе реакцию на такую доморощенную науку Зубра...

Близко к только что рассмотренному находится следующий тип источников ошибочных оценок – заключения, сделанные в результате исследований, проведенных в неконтролируемых или неадекватных задаче условиях, и приводящие к «открытиям», противоречащим мировому опыту. Многочисленные примеры такого рода можно наблюдать постоянно; ограничусь, однако, лишь двумя из приведённых ранее [17].

В результате экспериментов на мышах и клеточных культурах в так называемых полевых (на самом деле абсолютно неконтролируемых) условиях 10-километровой зоны около ЧАЭС были получены данные, противоречащие мировому опыту и в последующем не подтверждённые самими авторами при попытке воспроизведения тех же экспериментов в нормальных условиях лаборатории. Казалось бы, вывод очевиден: «полевые» условия требовали серьезной коррекции. Однако, здравому смыслу вопреки, авторы приходят к противоположному заключению о том, что модельные (т.е. поставленные в лаборатории) эксперименты не позволяют прогнозировать (а на самом деле не подтверждают. - С.Я.) радиационные эффекты в зоне аварии. Более того, высоко оценивая значение полученных «полевых» данных для фундаментальной радиобиологии, авторы на их основании высказывают ряд медицинских рекомендаций!

Другой пример. Согласно [2, с.29], «у участников ЛПА через 2 месяца после облучения в дозе 25 сГр содержание лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина снизилось



соответственно на 40, 11 и 9 % и оставалось на этом уровне даже через 5 месяцев. Доза 25 сГр оказалась сакраментальной; даже при ее получении крысами в десятинедельном опыте (по 0,25 сГр еженедельно) наблюдали прогрессивно усиливающуюся в течение 2 месяцев лейкопению – до 45%». Вот такие у нас своеобразные крысы, люди и сантигреи, а отсюда – и страшные малые дозы (С.Я.).

Последний тип ошибочных заключений наводит на совсем грустные размышления. Речь идёт о заведомо неправдивой или безграмотной информации. Ограничусь лишь одним из многочисленных [17] примеров не поддающегося нормальному восприятию легкомыслия (*только ли?* - С.Я.) должностных лиц, ответственных за состояние здоровья огромных контингентов людей и являющихся поставщиками официальных данных (в данном случае не соответствующих реальной действительности), на основании которых принимаются государственные решения. Речь идёт о двух группах данных, описывающих динамику заболеваемости в 1988 и 1992 гг. в загрязнённых областях Украины, представленных одними и теми же авторами в 1995 г. в международном отчёте ВОЗ, а годом позднее – в журнальной статье. Разумеется, обе группы данных должны были содержать одну и ту же информацию. Однако на самом деле по всем видам «изученных» заболеваний данные различались между собой в 2-17 раз, причём как в большую, так и в меньшую стороны. Например, согласно отчету ВОЗ эндокринные заболевания составили в 1988 и 1992 гг. 9 и 10 на 100 000 населения, а в статье – 13 и 54 соответственно, т.е. в 1,5 – 5,5 раза больше. Заболеваний кожи, напротив, согласно отчету ВОЗ было 60 и 56 на 100 000, а согласно статье - 3,5 и 4, т.е. в 17 – 14 раз меньше (?). И так по всем остальным классам заболеваний: инфекционным, новообразованиям, психическим, кроветворения, нервной системы и органов чувств, кровообращения, дыхания, пищеварения, мочеполовым, кожным, костно-мышечным болезням, аномалиям, травмам и отравлениям.

Перечисленные перлы, составляющие малую долю от общего числа им подобных, являются основанием для их создателей и, к сожалению, некоторых других радиобиологов, не говоря о смежных специалистах разного профиля (например, экологов), широко вещать даже со страниц профильных академических изданий о необходимости пересмотра «радиобиологической парадигмы». В этом состоят национальные особенности российского кризиса, усугубляющие его по сравнению с

переживаемым мировой радиобиологией вследствие упомянутых в начале статьи объективных причин.

Трезвый анализ ситуации показывает, что на самом деле при облучении в рассматриваемом дозовом диапазоне ни у животных, ни у человека не отмечено детерминистских эффектов, а риск стохастических последствий имеет чисто гипотетический характер. В этом состоит принципиальное отличие ЭМД от воздействия в более высоких дозах, когда детерминистские эффекты при достижении пороговых значений проявляются у всех облучённых объектов, а риск стохастических последствий становится реальным, проявляясь с определённой вероятностью с ростом дозы.

Иными словами, всё происходит в рамках классической количественной радиобиологии, а наблюдающиеся выверты отражают общий хаос, переживаемый российским обществом, когда глубокие исследования новых явлений, в том числе и ЭМД (что вполне естественно и абсолютно необходимо), по самым разным причинам подменяются скороспелыми «открытиями» на потребу сиюминутной действительности.

К сожалению, помельчал и личностный мир. Чувствуется отсутствие общепризнанного авторитета, каковым мог бы быть Николай Владимирович, титанические способности которого сегодня так необходимы, чтобы, не теряя научной страсти, прекратить мышиную возню и не засорять ею лучшие черты научного наследия наших предков.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурлакова Е.Б., Голощاپов А.Н., Горбунова Н.В. и др. Особенности биологического действия малых доз облучения // Рад. биология. Радиэкол. 1996. 36. №4. С.610-631.
2. Всероссийская конференция «Действие ионизирующей радиации на иммунную и кроветворную системы»: Тезисы. М., 1995. 57 с.

3. Кеирим-Маркус И.Б. Регламентация облучения для XXI века // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2000. **45**. №1. С.6-12.
4. Котеров А.Н., Никольский А.В. Радиоадаптивный ответ клеток млекопитающих // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1999. **44**. №6. С.5-18.
5. Лушников Е.Ф., Ланцов С.И. и др. Смертность ликвидаторов в Калужской области за 10 лет после аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1999. **44**. №2. С.36-44.
6. Окладникова Н.Д., Питерникова В.С., Сумина М.В. и др. Последствия и исходы острой лучевой болезни человека (40-45 лет наблюдения) // Мед. радиол. и радиац. Безопасность. 2000. **45**. №2. С.16-22.
7. Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный подход (аналитический обзор) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2000. **45**. №4. С.5-45.
8. Севанькаев А.В. Современное состояние вопроса количественной оценки цитогенетических эффектов в области низких доз радиации // Радиобиология. 1991. **31**. №4. С.600-605.
9. Серкиз Я.И. // Чернобыльская катастрофа. / Ред. В.Е.Барьяхтар. Киев: Наукова думка, 1995.
10. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И. Применение принципа попаданий в радиобиологии. М.: Атомиздат, 1968.
11. Тимофеев-Ресовский Н.В. Избранные труды. М.: Медицина, 1996. С.11.
12. Туков А.Р., Клеева Н.А., Шафранский И.Л. Социальные аспекты состояния здоровья лиц, принимавших участие в ликвидации последствий больших радиационных аварий // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2000. **45**. №2. С.5-15.
13. Филюшкин И.В., Петоян И.М. Объективизация оценок канцерогенного риска у человека при низких уровнях облучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2000. **45**. №3. С.33-40.
14. Эйбус Л.Х. Ещё о действии малых доз излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1999. **44**. №6. С.19-22.

15. Яворовски З. Гормезис: благоприятные эффекты излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1997. 42. №2. С.11-17.
16. Ярмоненко С.П. Проблемы радиобиологии в конце XX столетия // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. 37. №4. С.488-493.
17. Ярмоненко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты.: Аналитический обзор // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2000. 45. №3. С.5-32.

# ANALYSIS OF FACTORS MODIFYING THE RISK FROM LOW-DOSE IRRADIATION

*E.B. Burlakova*

Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences  
ul. Kosygina 4, Moscow 117977 Russia, tel.: 137-64-20, FAX: 137-41-01

Every year since the Chernobyl accident, an increasing number of studies reports a significant rise in morbidity rates among participants of liquidation of the accident consequences (PAL) and among people living in the radionuclide-contaminated regions.

After the mass health survey conducted in 1997, the Russian State Medical Dosimetric Registry (RSMDR) stated that only 7 % of PAL were found apparently healthy and 70 % were referred to Group III by their health status [1], as they had more than one chronic diseases. The morbidity indices increased with time after the accident; the increase rate was independent of age of PAL [2]. A number of sick people among PAL exceeded significantly the overall indices for the population of Russia [3]. Note that similar data were obtained for PAL living in different regions; this fact excludes a possibility of a significant influence of environmental conditions on a disease incidence.

On the grounds of a drastic increase in invalidity among PAL, Prof. Tsyb referred PAL to a risk group. According to data of RSMDR, some of somatic diseases of PAL are radiation-induced ones [4]. Recently, Prof. Preston reported the data on a statistically significant increase in a number of noncancerous diseases among exposed people in Japan [5]. Attempts are made to relate the observed trends of changes in health with irradiation doses and to show that a certain dose dependence exists (Table 1) [3]. It was shown that one of two leukoses is radiation-induced and one out of every three thyroid cancers of PAL is induced by radioactive  $^{131}\text{J}_2$  [5].

However, the viewpoint about a negative health effect of low-level irradiation is by no means shared by all scientists. Moreover, interest has been currently aroused in the processes of hormesis induced by low-dose irradiation, i.e., enhancement of viability of biological objects after exposure. These publications create the impression that low-dose irradiation is not only harmless but, on the contrary, has a favorable health effect.

Table 1. Comparison of incidence rates per 100.000 PAL in different dosimetric groups in 1993-1994

Disease classes	0-5 cGy	5-20 cGy	Over 20 cGy
Neoplasms	576	602	693
Malignant tumors	162	177	197
Endocrine diseases	4.322	5.084*	5.469*
Blood&hemopoietic diseases	260	329*	368*
Mental disorders	4.092	4.129	4.144
Circulation diseases	4.727	5.252*	5.903**
Digestive diseases	7.778	8.527*	8.614*
All disease classes	61.488	65.837*	67.578**

An asterisk (\*) marks the indices reliable ( $p < 0.001$ ) different from the respective characteristics of the 0-5 cGy dosimetric group; two asterisks (\*\*) mark the indices reliable ( $p < 0.01$ ) different from the respective characteristics of the 5-20 cGy dosimetric group. The confidence limits have been calculated using both Fisher's phi-statistics and the criterion of the ratio between two Poisson parameters; the table each time refers to the confidence limits of the least criterion.

A question remains unanswered as to what is responsible for the drastic increase in morbidity among PAL and other exposed people: irradiation itself or a psychological stress associated with fear, radiophobia, and changes in conditions of life after radiation-ensuing accidents. Many international organizations recognize an increase in morbidity rates among PAL and children but they negate the causal relationship between the disease incidence and irradiation. They claim that the chief cause of the observed increase in morbidity rates after the Chernobyl accident is an increase in psychological loads and stresses.

The following arguments are put forward for this conclusion:

- (1) There are no available data on individual dosimetry; this prevents establishing the proper causal relationship between a disease and a dose of irradiation.
- (2) The spectrum of diseases of PAL shows an increase in the incidence of nonspecific, non-radiation-induced diseases.
- (3) Radiation-marker malignancies, leucosis in the first place, were not detected for PAL at the expected time (2 to 4 months after exposure).

(4) An increase in incidence of cancers of localizations that are not typical of irradiation-induced cases.

(5) Inadequate groups were chosen as control.

However, the main problem is the firm belief of radiobiologists that there exists a threshold dose below which no increase in the disease incidence is expected theoretically (due to adequacy of the reparative system capacity) nor it is observed in practice because of minuteness of doses and a necessity to test a great number of people in order to make a statistically reliable conclusion.

Results of our experimental work give us grounds to state that this reasoning includes a wrong premise that any level of irradiation induces the systems of cell repair of the organism that return the irradiation-disturbed indices of cellular metabolism to the norm. In fact, there exists a range of radiation doses and levels that do not induce the systems of repair or initiate them with a certain delay.

We studied the effect of low-level  $\gamma$ -irradiation on animals and structural characteristics of the genome and membranes, as well as the functional activity of cells and changes in the sensitivity to various factors for macromolecules, cells, and the organism after low-dose irradiation. Figures 1,2, and Tables 2,3,4 show some of the results of our work [6].

Table 2. Changes in the ratio between the rate of generation of superoxide radical ( $VO_2^-$ ) and SOD activity in liver microsomes and submitochondrial particles (SMP) of exposed mice: dose-rate 0.6 cGy/day

Dose, cGy	$VO_2^-/ASOD$ (Microsomes)	$VO_2^-/ASOD$ (SMP)
0	1	1
0.6	1.8	1.6
1.2	3.4	0.8
2.4	1.7	1.8
5.4	2.0	1.2

For all the parameters under study, a nonlinear and nonmonotonic dose-effect dependence was discovered: the effects increased at low doses, reached its (low dose) maximum, and then decreased (in some cases, the sign of the effect changed to the opposite)

and increased again after the dose was increased. A dose dependence generality of the indices under study was a shift of the maximum to a region of lower doses as the irradiation level is reduced.

Table 3. Changes in kinetic characteristics of AChE, aldolase, and LDH in organs of exposed mice (in relative units); dose rate 0.6 cGy/day

Dose, cGy	Enzyme	$K_M$	$V_M$	$V_{max}/K_M$
0.6	AChE (Synaptosomes)	1.15	0.93	0.8
0.6	Aldolase (Synaptosomes)	2.0	1.8	0.9
0.6	LDH	1.25	1.5	1.2
1.2	AChE (Synaptosomes)	1.5	1.1	0.75
1.2	Aldolase (Synaptosomes)	0.5	0.75	1.25
1.2	LDH	1.3	2	1.55
2.4	AChE (Synaptosomes)	1.6	1.4	0.87
2.4	Aldolase (Synaptosomes)	2.5	1.2	0.5
2.4	LDH	0.88	0.88	1.0
5.4	AChE (Synaptosomes)	0.8	0.94	1.2
5.4	Aldolase (Synaptosomes)	0.5	0.8	1.6
5.4	LDH	2.0	1.0	0.5

Figure 1 shows that similar low-level irradiation effects may be observed at doses varying by many factors of ten. In addition, it should be noted that at doses that are lower than those associated with a low-dose maximum observed for biophysical and biochemical indices, the effect increases as a dose-rate is decreased; at higher doses, a usual dependence is observed: the higher the irradiation level, the stronger the effect [7]. The suggestion was made that such a behavior may be due to the fact that low-level irradiation either does not induce the systems of repair or induces them with a delay or not in full measure.

Experiments showed that this is true both for DNA and for membranes [7]. Similar results were obtained, e.g., for the concentration of superoxide anion-radicals. In response to an increase in their concentration in organs of exposed animals, the SOD activity is not induced and a disbalance in the  $O_2^-/SOD$  ratio is observed early after exposure (Table 2).



Table 4. Dependence of biochemical parameters on irradiation dose rates for F1 mice

Criterion	Biochemical parameter	Dose rate, cGy/day		
		0.06	0.6	6
Radiation-chemical yield, r.u./cGy	*PB DNA	4	1	0.3
	$l_c$	40	0.2	0.075
	**MDA	2.4	0.09	0.03
Equieffective doses, cGy	PB DNA	0.19	0.6	2.0
		0.36	2.4	12
	$l_c$		5.4	30
		0.03	0.6	12.0
		0.12	5.4	20.0
	MDA		9.6	26.0
		0.09	0.6	7.2
		0.20	5.4	18.0
			9.6	18.0
Low-dose extrema, r.u.	PB DNA	0.5	2.2	3.0
	$l_c$	3.5	1.2	1.8
	MDA	0.5	1.2	2.1
Extrema doses (cGy) and time of reaching extrema (days)	PB DNA	0.24(4)	1.2(2)	6(1)
	$l_c$	0.06(1)	2.4(4)	12(2)
	MDA	0.12(2)	2.4(4)	24(4)

\*PB DNA - percent binding of DNA to NC filters.

$l_c$  - microviscosity of lipids.

\*\*MDA - malondiadehyde.

Without going into details of the work [6], the main salient features may be noted:

- (1) A nonlinear and nonmonotonic character of the dose-effect dependence.
- (2) An increase in the extent of damages within certain dose ranges with a decrease in a dose-rate and more pronounced effects of low doses as compared with those of high doses within a certain dose-rate range (see Table 4).
- (3) Enhancement of sensitivity to the action of various damaging factors for bioobjects exposed to low-level irradiation.
- (4) An increase in the contribution of damages of membranes to the overall irradiation effect.

One of important results of our work is the discovery that the sensitivity of animals to effects of other damaging factors increases after exposure. It was determined that the sensitivity increases both to subsequent irradiation and to effects of chemical agents. Consequently, low-level irradiation may not induce directly some disease or another but it

promotes the risk of incidence of a variety of diseases that are caused by factors other than irradiation.

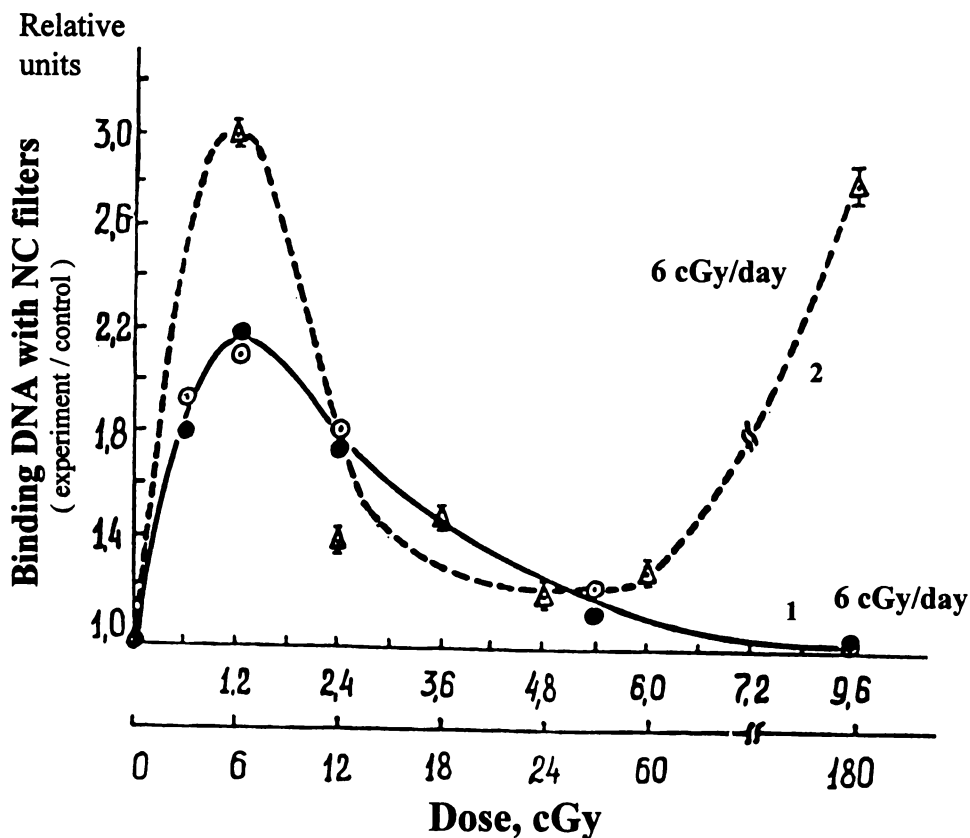


Fig. 1. Dependence of (1) a degree (percent) of DNA binding with nitrocellulose (NC) filters and (2) microviscosity (r.u.) of lipids of nuclear membranes of exposed mice liver on a dose of irradiation at a dose-rate of 6 cGy/day

The changes in many biochemical and biophysical parameters of exposed mice may be accounted for by a stress but not by a psychological one that was absent under conditions of the experiment, but by a stress component of radiation.

Figure 3 and Tables 2, 4 show the data on the antioxidant activity of lipids, products of superoxide oxidation (MDA), and structural changes in membranes relevant to an oxidizing stress. As in the previous cases, similar effects were observed with irradiation doses varying by a factor of 20 to 30.

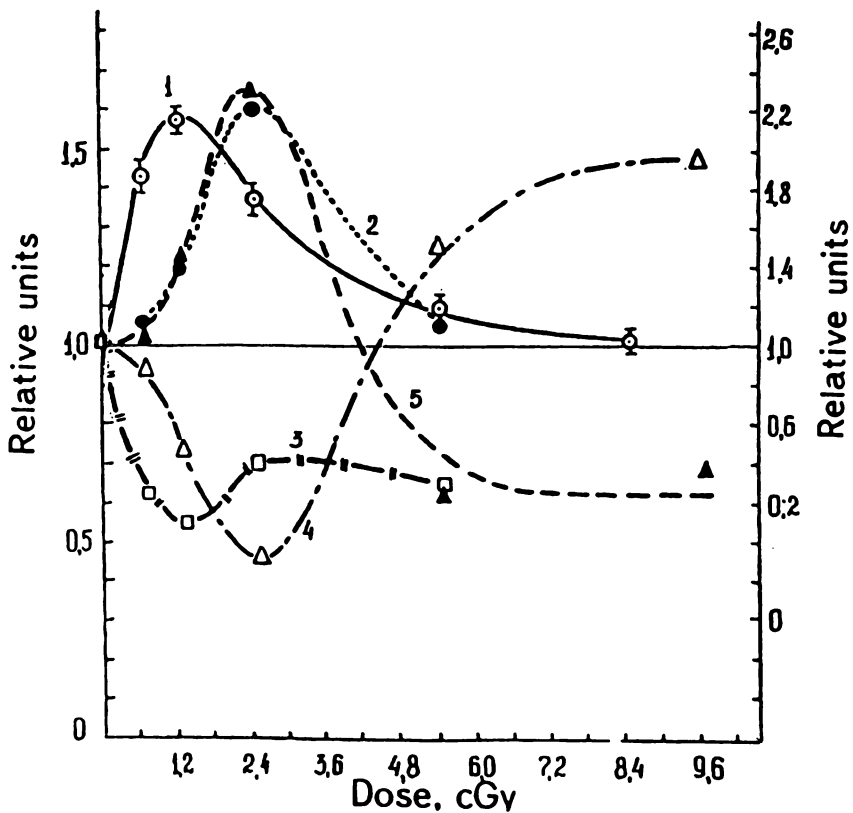


Fig. 2. Dose dependences of changes in structural parameters of genome and nuclear membranes of organs of mice irradiated with doses of 0.6 to 9.6 cGy at a dose-rate of 0.6 cGy/day. 1 - DNA binding with NC filters, experiment/control; 2 - content of MIF-1 fragment, experiment/control; 3 - a rate constant of alkali elution, experiment/control; 4, 5 - times of rotational correlations  $\tau_c$ , r.u.

The above results obtained for laboratory animals prompted us to investigate similar biochemical and biophysical indices for PAL.

It was essential to find out whether the above trends are observed for a population of exposed people. Unfortunately, epidemiological surveys are not always conducted at an appropriate level to bring to definite quantitative conclusions. Therefore, we carried out studies of antioxidant properties of blood plasma and cells of PAL working in Chernobyl after the ChNPS accident.

To determine the effect of ionizing radiation on the system of regulation of peroxide oxidation of lipids (POL) of humans, we conducted a complex medical examination of 104 persons who had been working in the ChNPS accident zone in 1986 - 1987 (PAL) and 34

persons who had never had a recorded radiation contact (control). Apart from the parameters of the antioxidant status, we examined the state of the immune system and made a cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes for all the examined people.

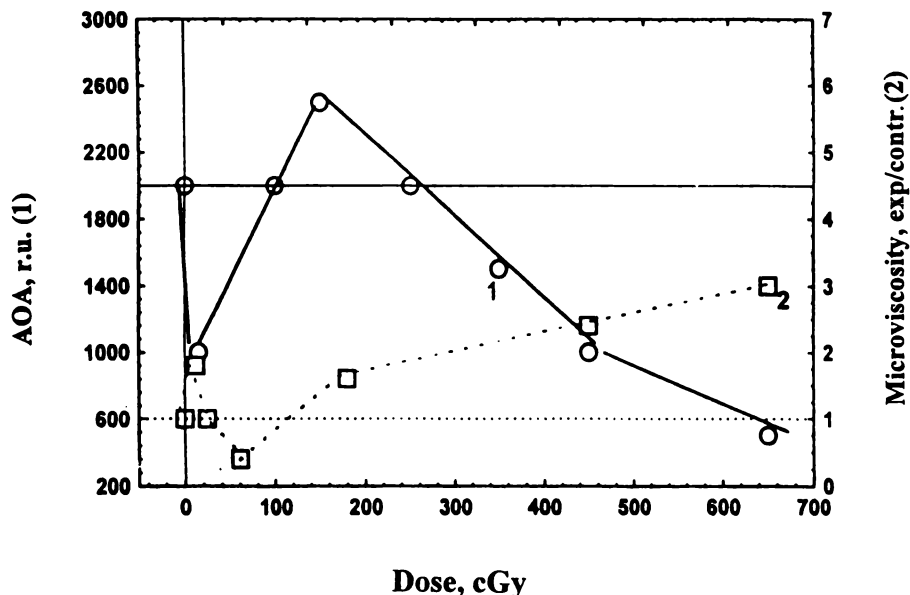


Fig. 3. Changes in (1) AOA (r.u.) of liver lipids and (2) microviscosity (experiment/control) of a lipid component of plasmatic membranes of mongrel mice depending on a dose of irradiation

In the context of changes induced by ionizing radiation, it is important to elucidate a relation of the changes to irradiation doses. Unfortunately, we could not get a reliable information about real irradiation doses for all the examined PAL who had been in the ChNPS accident zone; therefore, we could not make an analysis involving results of direct dosimetry. However, as known, in a certain range of irradiation doses, there exists a monotonic, increasing approximately linearly dependence between an irradiation dose and a total number of chromosomal aberrations and a sum of a number of dicentrics and centric rings in lymphocytes [8]. That makes it possible to apply a cytogenetic analysis to biodosimetry. Consequently, we divided the examined PAL into several groups with respect to a level of chromosomal aberrations and a number of dicentrics and centric rings in lymphocytes. Thus, we supposed that the division was made in compliance with real radiation doses received. As a result, we had 5 groups of PAL. At this stage of investigation, the control group and the first

group of PAL (Group A) were chosen so that the percent of chromosomal aberrations in them did not exceed 0.5 %. The ranges of chromosomal aberrations for the other 4 groups (Groups B, C, D and E) were 0.5-1, 1-1.5, 1.5-2, and >2, respectively.

Table 5. Indices of the antioxidant status of the organism for the control and PAL groups

Index	Control (means)	Liquidators (means)	Significance level
DBp (double bonds of plasma lipids, DB number/mg of lipids · 10 <sup>18</sup> )	0.32	0.33	0.017*
DBe (double bonds in erythrocyte lipids, DB number/mg of lipids · 10 <sup>18</sup> )	0.303	0.30	0.000*
Vitamin E, r.u.	20.9	19.05	0.034*
Vitamin A, r.u.	2.99	2.85	0.056
Reduced glutathione	19.53	22.19	0.001*
SOD (superoxidismutase)	125.41	115.11	0.682
GP (glutathioneperoxidase)	7.20	8.87	0.001*
GR (glutathionereductase)	5.12	4.86	0.760
Hem1 (hemolysis of erythrocytes)	7.23	7.19	0.784
Hem2 (hemolysis of erythrocytes after initiation of POL)	7.62	7.81	0.830
MDA1 (malonic dialdehyde in erythrocytes)	1.93	2.22	0.008*
MDA2 (malonic dialdehyde in erythrocytes after initiation of POL)	1.95	2.24	0.003*
TRClip (time of rotational correlation of "lipid" spin probe in erythrocyte membranes)	1.08	1.29	0.000*
TRCpr (time of rotational correlation of "protein" spin probe in erythrocyte membranes)	1.94	1.77	0.022*
CP (ceruloplasmin)	1.23	1.1	0.046*
TF (transferrin)	0.78	0.80	0.084
Free radicals with 2.0 g-factor	0.69	1.08	0.362
Chromosomal aberrations in lymphocytes	0.81	1.15	0.605

\* Indices differing from the control by the Wilcoxon criterion with a significance level  $p < 0.05$

From the average level of chromosomal aberrations in lymphocytes of the examined PAL, we may determine that the average irradiation dose was 15 cGy (from the number of dicentrics and centric rings, 15.9 cGy). Note that these estimates are in agreement with the RSMDR data.

Table 5 shows data on the dynamics of changes in several indices of the antioxidant status depending on a level of chromosomal aberrations in lymphocytes. It is evident that the changes are not monotonic in character in all cases. This fact may be interpreted as evidence for a complex dependence of changes in the parameters of the antioxidant status on an irradiation dose; a similar dependence was discovered experimentally.

As seen from Table 5, differences between the groups are observed in many indices. Of particular interest is an integral comparison of the groups in a whole set of indices. Such an assessment was made with the Machalanobis distance method (Hotelling's T-statistics). We often used this method in our statistical multivariate analyses of experimental and population data files; it proved helpful, especially in cases when changes in a great number of indices in a series of sequential sampling should be reduced to the dynamics of a distinct integral index that shows the behavior of a system as a whole. In this particular case, the control group was compared in sequence with all the PAL groups in 15 indices. It was determined that the first group of exposed people, i.e., those who had a minimum of chromosomal aberrations ( $< 0.5\%$ ) differed drastically and with certainty from an analogous control group in a whole set of indices ( $P < 0.05\%$ ).

It should be noted that we obtained similar dose dependences (of chromosomal aberrations) both for immunological indices and for a complex assessment of the AO status. It is noteworthy that the highest deviations were observed in the dose range below 15 cGy, whereas these indices approached the control ones at irradiation doses of 20 to 25 cGy.

These findings support the inference we made that dose dependences of low-level irradiation are of a complex character. However, nobody should be under the impression that the main idea is that the bimodal dose dependence is inherent in all cases of low-level irradiation. Far from it. The conclusion is that dose dependences VARY in character in various dose ranges. Therefore, it is impossible to evaluate the risk of any particular diseases for a whole contingent of exposed people no matter what are irradiation doses and levels. Note also that both the antioxidant status and immunological status of the organism are

responsible for its resistance to effects of a variety of disturbing factors. A deficit in the antioxidant and immune systems is a serious prognostic indication of diseases of people exposed to low-dose irradiation.

In conclusion, the main findings we report to the Reader are as follows.

(1) Low doses can cause damages in cells comparable with those caused by doses that are many factors of ten higher. The reason is a malfunction or inadequacy of the systems of repair under a low-level irradiation.

(2) Evaluation of the risk from low-level irradiation should not be performed for a whole dose range. A wide scatter in the risk values obtained in several works is associated with variances in dose ranges.

(3) One of important aftereffects of low-level irradiation is enhancement of the sensitivity of biological objects to the action of other damaging factors; the effect shows up as synergism. The incidence of diseases including cancers that are not of a radiogenic nature at a high-level irradiation is characteristic of low-level irradiation; these are induced by a variety of other environmental factors.

## REFERENCES

1. Radiation and Risk. Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry, 1998. No. 11 (in Russian).
2. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Biryukov A.P., Maksyutov M.A., Ivanov S.I., Meskikh N.E., and Kruglova Z.Y. // Consequences of the Chernobyl Catastrophe on Human Health. Nova Science Publishers, Inc., 1999. P. 1-11.
3. Ivanov V.K. and Tsyb A.F. // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Human Health. Moscow, 1996. P.19-22.
4. Ivanov V.K. et al. // Health Physics (in press).
5. Preston D. // Proceedings of the International Symposium "Chronic Radiation Effect: Possibilities of Biological Indication", Chelyabinsk, RF, March 14-16, 2000. P. 37 (in Russian).
6. Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., and Gorbunova N.V. // Radiats. Biologiya, Radioekologiya. 1996. V. 36, No. 4. P. 610-631 (in Russian).

7. Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., Zhizhinz G.P., and Konradov A.A. // Radiats. Biologiya, Radioekologiya. 1999. V. 39, No. 1. P. 26-34.
8. Biological dosimetry: Chromosomal aberration analysis for dose assessment, Technical Reports, Series no. 260, International Atomic Energy Agency (IAEA), Vienna, 1986. P. 1-69.



# ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ И ИММУННЫЙ ГОМЕОСТАЗ

*А.А.Ярилин*

Институт иммунологии Минздрава России, Москва

Иммунология не числится в обширном списке биологических дисциплин, которые входили в круг непосредственных научных интересов Н.В.Тимофеева-Ресовского. Но немногочисленные известные мне суждения Николая Владимировича по вопросам иммунологии лишней раз свидетельствуют о его поразительном умении выделять в любой проблеме главное. Упомяну о двух таких суждениях. Одно из них касается главного комплекса гистосовместимости (МНС): Николай Владимирович выразил крайнее удивление по поводу возможности существования целой группы сцепленных генов, которым свойственна столь высокая степень полиморфизма. Другое высказывание относится к генетическому обеспечению беспрецедентной варибельности антител; эту проблему он считал самой трудной и в то же время главной проблемой иммунологии. За прошедшие два десятилетия многое прояснилось в названных вопросах, но и в настоящее время они находятся в центре внимания иммунологов.

Сейчас мы знаем, что биологическая функция молекул МНС связана с представлением на поверхности клеток пептидных фрагментов внутриклеточных (для МНС-I) или внеклеточных (для МНС-II) белков, которые встраиваются в желобок, находящийся в N-концевой части МНС-димеров. Общебиологическая значимость этих процессов неизвестна, однако их роль в иммунологии выяснена. Ничтожная часть (не более 0.1% даже в условиях инфицирования клетки) упомянутых комплексов содержит в своем составе фрагменты чужеродных белков. Их комплекс с молекулами МНС распознается рецепторами Т-клеток-хелперов, что служит отправным моментом развития специфического иммунного ответа. Разные аллельные варианты молекул МНС отличаются сродством к разным пептидам, способностью "презентировать" их и в конечном счете определять уровень иммунного ответа на конкретный антиген. Гены МНС рассматриваются как гены иммунного ответа, а их полиморфизм обеспечивает полноту защитных возможностей иммунной системы на уровне популяций.

Огромный прогресс достигнут в понимании генетических основ разнообразия антигенраспознающих рецепторов (антител и Т-клеточных рецепторов). Для

обеспечения потребностей в распознавании реального множества антигенов (точнее, их фрагментов - эпитопов) требуется  $10^6$ - $10^7$  вариантов генетически детерминированных распознающих структур. Очевидно, что геном позвоночных не может содержать такого количества генов. Это противоречие, ясно осознававшееся Н.В.Тимофеевым-Ресовским, разрешилось благодаря открытию феномена перестройки (реаранжировки) генов, детерминирующих антигенраспознающие рецепторы. Известно 7 типов полипептидных цепей, которые содержат в своем составе переменный участок; антигенраспознающие рецепторы представляют собой ди- или тетрамеры, образованные этими цепями. В зиготе имеется определенное число V-генов этих цепей (от 2 до 500 для разных цепей, входящих в состав рецепторов), которые обеспечивают базовый уровень их варибельности. Однако разнообразие V-генов в полном объеме создается в процессе их реаранжировки, которая происходит при созревании лимфоцитов. Ее суть состоит в формировании петли ДНК в участке между V (варибельным) и J (соединительным) сегментами. Петля выстригается, а нити ДНК сшиваются так, что V- и J-сегменты оказываются соединенными. Этот процесс допускает большое число вариантов и "неточностей": строго не локализованы точки разрывов и стыковки, из большого числа J-сегментов в состав формируемого гена входит только один, причем его выбор случаен, перед воссоединением нитей ДНК и в его процессе образуется несколько типов олигонуклеотидных вставок. В результате этих процессов может сформироваться такое число вариантов ( $10^{17}$ - $10^{19}$ ), которое существенно превосходит необходимое для обеспечения распознавания любых антигенов ( $10^6$ - $10^7$ ).

В результате реаранжировки практически каждый созревающий лимфоцит экспрессирует на поверхности рецепторы, уникальные (и идентичные) по специфичности. Однако лишь небольшая часть рецепторов реально пригодна для распознавания антигена. Как уже отмечалось, в случае Т-лимфоцитов (которые являются ключевыми клетками, ответственными за контроль "антигенного гомеостаза" организма) объектами распознавания могут быть лишь чужеродные пептиды в составе собственных молекул МНС. Для приведения "первичного антигенраспознающего репертуара" Т-лимфоцитов в соответствие с этим требованием клоны созревающих Т-клеток подвергаются селекции в тимусе - органе, в котором происходит развитие Т-лимфоцитов. В результате двух этапов селекции сначала

защищаются от неминуемого апоптоза те тимоциты, которые способны распознать аутологичные молекулы МНС, а затем выбраковываются клоны тимоцитов, распознающие аутологичные пептиды в составе аутологичных молекул МНС. В результате селекции выживают лишь Т-клетки, распознающие чужеродный пептид в комплексе с аутологичной молекулой МНС, и достигается защита организма от аутоагрессии.

В случае В-лимфоцитов также происходит формирование разнообразия антигенраспознающего репертуара с последующей селекцией, хотя эти процессы осуществляются несколько иначе. Кроме того, часть В-лимфоцитов (В1-клетки) образует аутоспецифические антитела. Для этого не требуется ни селекции, ни контроля со стороны Т-клеток. Количество этих "естественных аутоантител" и их сродство к антигену слишком малы, чтобы вызвать повреждение тканей организма; полагают, что они участвуют в транспорте белков и удалении фрагментов отживших клеток. Таким образом, хотя основным принципом функционирования иммунной системы является дискриминация между "чужим" и "своим", часть лимфоцитов и их продуктов обладает аутоспецифичностью.

Так, вкратце, выглядит современный взгляд на иммунологические проблемы, в свое время заинтересовавшие Н.В.Тимофеева-Ресовского.

Ионизирующая радиация - фактор, анализу действия которого на генетический аппарат Н.В.Тимофеев-Ресовский уделил много внимания. Мы рассмотрим здесь некоторые аспекты действия ионизирующей радиации на иммунную систему с акцентом на проблеме аутореактивности и ее последствий. Способность радиации подавлять иммунный ответ известна давно и детально изучена. Описаны также иммуностимулирующие эффекты радиации, часть из которых обусловлена ее способностью индуцировать экспрессию генов. Достаточно сказать, что интерфазная радиационная гибель лимфоцитов является разновидностью апоптоза, т.е. активным процессом, аналогичным программированной гибели клеток, реализуемой в процессе онтогенеза. Описано вмешательство радиации в тонкие генетические процессы, включая реаранжировку генов рецептора Т-лимфоцитов (см. обзор [1]).

Давно отмечена способность радиации усиливать образование аутоантител, хотя строгих доказательств ее способности индуцировать истинные аутоиммунные патологические процессы нет. Возможно (хотя четко не установлено), что радиация

вмешивается в процессы селекции клонов лимфоцитов и способна непосредственно стимулировать В1-клетки-продуценты естественных аутоантител. Однако точные механизмы усиления выработки аутоантител под влиянием радиации неизвестны.

Обращаясь к обследованию людей, пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС [2], мы включили в исследовательскую программу определение уровня естественных аутоантител, характеризующихся двойной специфичностью - к N-ацетилглюкозамину (чем объясняется их реакция с полисахаридами стафилококков группы А) и к нонапептидному эпитопу SFGSGFGGY кератина 14 (что обуславливает их реакцию с эпителиальными клетками, в том числе тимусными эпителиальными клетками, ТЭК). Эти антитела содержатся в сыворотке крови здоровых людей; их уровень повышается с возрастом, а также при ревматизме, ожоговой болезни и ряде других заболеваний [3,4]. Возможность реагирования этих аутоантител с ТЭК, ответственными за дифференцировку и селекцию тимоцитов, а также выработку гормонов тимуса, позволяет предположить, что накопление указанных антител выше определенного уровня может отрицательно сказаться на функции тимуса и развитии Т-клеток и участвовать в формировании позднего пострadiационного иммунодефицита.

Повышение уровня IgM- и IgG-аутоантител указанного типа (их определяли цитофлуорометрически с использованием линии ТЭК человека) явилось едва ли не самым стабильным и чувствительным показателем сдвигов в иммунной системе обследованных категорий пострадавших [5]. Оно регистрировалось у большей части сотрудников ЧАЭС, получивших относительно высокие дозы радиации (1-7 Гр), у ликвидаторов с дозами облучения в интервале 0,1-0,5 Гр, у жителей территорий, загрязненных радионуклидами в связи с аварией на ЧАЭС, которые получили суммарную дозу облучения менее 0,1 Гр (рис. 1). Образование антител рассматриваемой специфичности было зарегистрировано также через 1-1,5 мес. после облучения мышей в дозах 0,5-10 Гр, а в их тимусе обнаружено отложение иммуноглобулинов на эпителиальных клетках [6,7]. Подъем уровня аутоантител наблюдался даже после локального облучения тимуса в дозах 1-10 (но не 0,5 и 20) Гр. Таким образом, облучение в широком диапазоне доз способно стабильно усилить выработку аутоантител двойной специфичности, взаимодействующих с ТЭК.

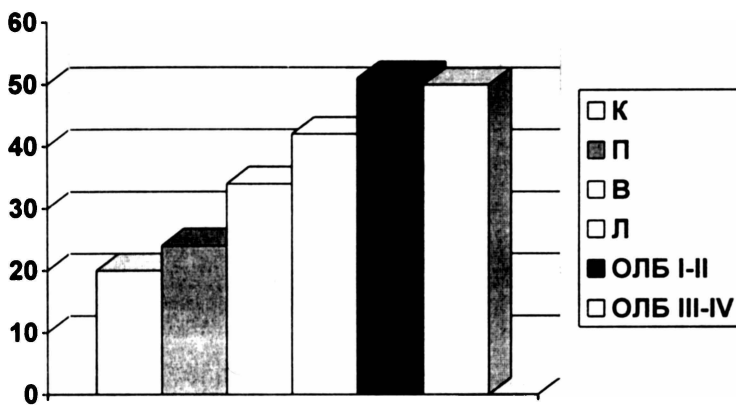


Рис.1. Содержание аутоантител, реагирующих с ТЭК, в сыворотке крови доноров и пострадавших от Чернобыльской аварии:

К - интактные доноры (Москва); П - жители радиологически чистой территории Брянской области (Почеп); В - жители территории Брянской области, загрязненной радионуклидами; Л - ликвидаторы; ОЛБ - сотрудники ЧАЭС, перенесшие острую лучевую болезнь (римскими цифрами указаны стадии ОЛБ).

По оси ординат - процент ТЭК, связавших антитела (оценивали методом проточной цитофлуориметрии)

По причинам, отраженным выше, важно было установить, способны ли данные антитела не только взаимодействовать с ТЭК, но и влиять на их функции. В опытах *in vitro* показано, что добавление IgG- и IgM-фракций сыворотки крови пострадавших, содержащих исследуемые аутоантитела, подавляло пролиферацию ТЭК и секрецию ими гормона тимуса  $\alpha 1$ -тимозина [8]. Истощение аутоантител путем абсорбции иммуноглобулиновых фракций эпителиальными клетками отменяло указанные эффекты (рис.2). Исследовали способность аутоантител оказывать биологические эффекты *in vivo*, в организме мышей (данные аутоантитела лишены видоспецифичности). Введение человеческих IgM- и IgG-аутоантител мышам приводило к снижению содержания в циркуляции  $\alpha 1$ -тимозина и тимулина. Это свидетельствует о том, что при достаточно высокой концентрации рассматриваемые антитела способны влиять на функции эпителиальных клеток тимуса не только *in vitro*, но и *in vivo*.

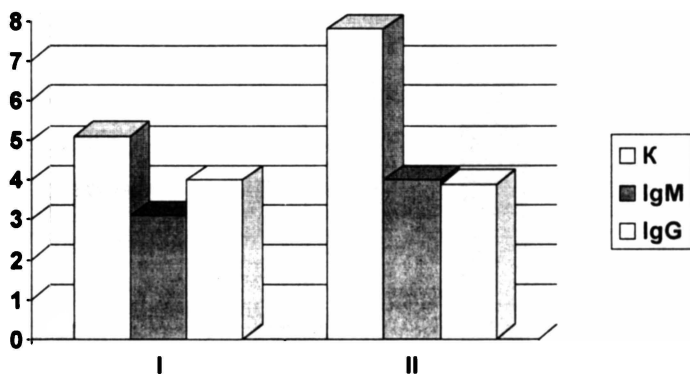


Рис. 2. Влияние анти-ТЭК-аутоантител на пролиферацию клеток (I) и секрецию  $\alpha 1$ -тимозина (II) в 5-суточной культуре ТЭК (линия клеток HTSC):

IgM, IgG - фракции аутоантител соответствующих изотипов; K - аутоантитела, абсорбированные ТЭК.

По оси ординат - включение  $^3\text{H}$ -тимидина, имп./мин  $\times 10^{-3}$  (I) и концентрация  $\alpha 1$ -тимозина, нг/мл (II)

Подтверждением сказанного явилось обнаружение снижения уровня указанных гормонов тимуса в сыворотке крови лиц, пострадавших от аварии на ЧАЭС (снижение уровня тимулина наблюдалось у всех контингентов, подвергнутых обследованию, а уровня  $\alpha 1$ -тимозина - только у ликвидаторов и пострадавших сотрудников ЧАЭС) (рис.3). Линия регрессии, отражающая снижение концентрации сывороточного  $\alpha 1$ -тимозина с возрастом, имеет одинаковый наклон у интактных москвичей и ликвидаторов, но в группе ликвидаторов она смещена вправо по оси абсцисс. Таким образом, облучение вызывает как бы одномоментное "постарение" тимуса, не влияя на последующий темп возрастных изменений секреторной функции этого органа.

Как известно, гормоны тимуса обеспечивают должный уровень функциональной активности Т-лимфоцитов, но непосредственно практически не влияют на их развитие [10], которое страдает при глубоком поражении ТЭК. Этому соответствует картина изменений в системе Т-лимфоцитов пострадавших от аварии на ЧАЭС. Значимое снижение численности Т-лимфоцитов (в частности, снижение содержания  $\text{CD4}^+$ -клеток) регистрируется лишь при дозах радиации, превышающих 4 Гр [2]. В то же время реакция Т-лимфоцитов на митогенные воздействия существенно ослабляется у всех категорий пострадавших, включая жителей территорий, загрязненных радионуклидами (рис. 4). При этом ослабление ответа на слабые адгезивные стимулы

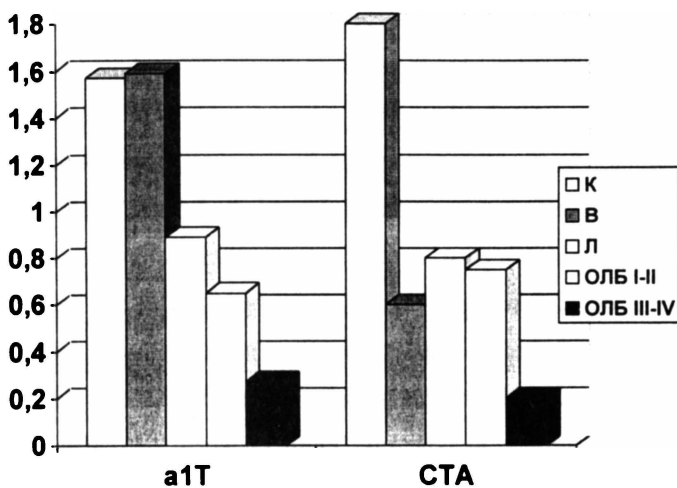


Рис. 3. Содержание гормонов тимуса в сыворотке крови доноров и лиц, пострадавших от аварии на ЧАЭС:

α1Т - α1-тимозин; СТА - сывороточная тимическая активность (тимулин); остальные буквенные обозначения, как на рис. 1.

По оси ординат - концентрация α1-тимозина, нг/мл, и титр СТА, -log2

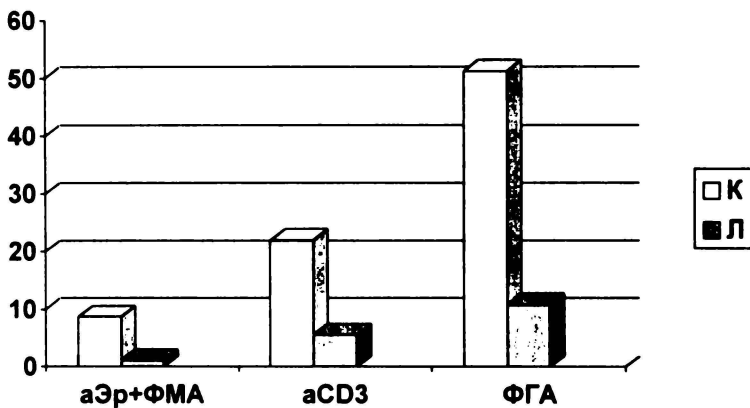


Рис. 4. Митогенный ответ Т-клеток крови доноров (К) и ликвидаторов (Л) на действие различных стимуляторов:

аЭр+ФМА - аутологичные эритроциты + форболмирилатацетат; аCD3 - моноклональные антитела к CD3; ФГА - фитогемагглютинин.

По оси ординат - включение <sup>3</sup>Н-тимидина, имп./мин × 10<sup>-3</sup>

(действие аутологичных эритроцитов в сочетании с форболовым эфиром) наблюдается чаще и выражено сильнее, чем ослабление ответа на более сильные стимулы - митоген ФГА или моноклональные антитела к CD3 [9].

Таким образом, облучение в широком диапазоне доз вызывает искажение способности иммунной системы дискриминировать "свое" и "чужое". При этом усиливается образование выше допустимого предела естественных аутоантител, в частности, реагирующих с ТЭК. Следствием этого является ослабление секреции этими клетками гормонов тимуса, что, в свою очередь, приводит к изменению функциональной активности Т-клеток. Можно допустить, что накопление аутоантител иной специфичности может привести к включению цепи событий, затрагивающих функции клеток-мишеней этих антител.

#### Список литературы

1. Ярилин А.А. // Радиационная биология. Радиационная экология. 1999. Т.39. Вып.1. С.181-189.
2. Yarilin A.A., Belyakov I.M., Kuzmenok O.I., Arshinov V.Y., Simonova A.V., Nadezhina N.M., Gnezditskaya E.V. // Int. J. Radiat. Biol. 1993. V.63. N 4. P.519-528.
3. Лямперт И.М., Колесникова В.Ю., Кочеткова Е.В. // Итоги науки и техники. / Под ред. Р.В.Петрова. М., 1986. Т. 15. С. 26-37.
4. Shikman A.R., Greenspan N.S., Cunningham M.W. // J. Immunol. 1994. V.153. P.5593-5606.
5. Ярилин А.А., Шарова Н.И., Кузьменок О.И. и др. // Радиационная биология. Радиационная экология. 1996. Т.36. Вып.4. С.587-600.
6. Кузьменок О.И., Беляков И.М., Ярилин А.А., Аршинов В.Ю. // Радиационная биология. Радиационная экология. 1993. Т.33. Вып.1 (4). С.549-556.
7. Кузьменок О.И., Белецкая Л.В., Гнездицкая Э.В., Ярилин А.А. // Радиационная биология. Радиационная экология. 1995. Т.35. Вып.2. С.255-259.
8. Митин А.Н., Ярилин А.А., Шарова Н.И. // Иммунология. 1996. № 3. С.30-33.
9. Yarilin A.A., Sharova N.I., Kuzmenok O.I., Kotchergina N.I., Nikonova M.F., Litvina M.M., Savina N.P. // Radiation Protection Dosimetry. 1995. V.62. N 1/2. P.77-79.
10. Hadden J.W. // Int. J. Immunopharmacol. 1992. V.14. P.345-352.



# RADIATION RISKS AND CONFUSIONS

*H. Abel, G. Erzgräber*

Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin MDC

D 13125 Berlin Buch, Robert-Rössle-Straße 10

We have divided our report in 3 parts: (1) the origin of the „linear non-threshold hypothesis“, (2) radiation-induced malign processes, (3) consequences of confusions.

## **(1) Origin of the „linear non-threshold hypothesis“**

The question whether natural ionizing radiation can have biological consequences interested scientists already in the first decades of the last century. There were numerous hints that high expositions are connected with biological consequences. To assume from this that there are effects also as the result of the natural ionizing radiation required first of all and at least a large amount of data materials.

After the analysis of various *Drosophila* experiments in the famous work of 1935 "About the nature of gene mutations and gene structures" /1/ the scientists Timofeeff-Ressovsky, Delbrück and Zimmer drew the following conclusions:

(1) the radiation-induced mutation rate is independent of the dose rate and is directly proportional to the dose.

(2) no minimal radiation dose is to be expected and therefore the curve of proportionality can be extrapolated in the same form against zero.

By this a "linear non-threshold hypothesis" was formulated.

Under the supposition that every ionization causes a mutation it was calculated that at most only 1 of 1000 spontaneous mutations in *Drosophila* can be traced back to the natural ionizing radiation. As a result of this it was pointless to look for possible processes which prevent that each ionization results in a mutation. That such processes exist has been meanwhile proven.

Yet in this particular work, at that time, only the question had to be answered whether the natural ionizing radiation can be neglected in attempts to explain spontaneous

mutations in *Drosophila*. The clear positive answer led to the statement that genes are arranged atom formations and spontaneous mutations are to be traced back to thermodynamic changes of the arrangements in atom formations.

## **(2) Radiation-induced malign processes**

The questioning in regard to spontaneous and radiation-induced malign processes in human cells is bedded simultaneously. According to current estimations /2/ the relationship between primarily spontaneous and primarily natural radiation-induced gene defects is in the range of 10 million to 1.

The fact that genes in spite of these extremely high rates of primary spontaneous defects still can maintain integrity became explainable by the discovery of the intracellular DNA-repair. A lot of spontaneous and radiation-induced defects become repaired by reducing themselves. However, for malign processes one cannot ask for the relationship between the total of primarily spontaneous defects and the total of natural radiation-induced defects but only for the clearly smaller rates of critical defects for cancer induction. In addition it has to be taken into account that different types of cancer are also very different in regard to their causes /3/. It is generally accepted that the process of cancerogenesis occurs in a series of disturbing effects in the DNA. None of the single effects causes cancer by itself. The number of necessary effects and the sequence can vary between different types of cancer. Translocations and other rearrangements in the DNA are typical defects in the malign cells. In the case of radiation-induced cancerogenesis these defects appear to be related to DNA double-strand breaks. In general, double-strand breaks are effectively repaired, exceptions are clusters of double-strand breaks.

Therefore it is first of all necessary to consider the number of these clusters according to dose and the radiation types of the natural ionizing radiation. An exact estimation in the exposition range of natural radiation is only theoretically possible and requires the knowledge of the spatial DNA organization. DNA-repair experiments on somatic cells with different types of radiation: heavy ions, light nuclei, fast neutrons and gamma radiation, resulted in the knowledge that the DNA in somatic cells is nucleus-membrane-associated into more than 1000 repair-autonomous subunits per cell /4,5/. Based on these results it was possible to obtain knowledge of the spatial DNA organization and to calculate with quantum

mechanics methods the frequency of the rate of irreparable cluster of double-strand breaks in relation to the dose and to every interesting radiation type /6/.

The natural ionizing radiation consists (concerning the dose) of about 50 % gamma radiation from high energy electrons and about 50 % alpha radiation of radon and its decay products. For the gamma and electron parts the calculated proportion between cluster and the total number of primary double-strand breaks is so small that this number of clusters can be neglected in comparison with the number of clusters in the case of the radon-alpha part. In the case of the radon-alpha part the proportion between cluster and the total number of primary double-strand breaks remains even constant at 0.16 from the dose zero up to about some 100 mGy. This means that given the case an alpha-particle passes through a DNA-subunit and to induce double-strand breaks, then always an irreparable cluster will be formed in constant probability.

Hence, when epidemiological studies allow one to expect hints that natural ionizing radiation induces cancer, then this is especially true to lung cancer as a result of the radon part. That there is a link between lung cancer and radon exposition was already recognized without any doubts some decades ago in the case of uran miners. However the concentration of radon in the mines was extremely higher than outside of the mines, especially in houses.

Formal calculations on the basis of models for respiration and the „linear non-threshold hypothesis“ showed for natural radon concentrations in houses lung cancer rates from some to 10 %. The natural radon concentrations in houses are strong varying around a factor 100 and more. Possibly this fact could be reflected in epidemiological studies.

A lot of epidemiological studies exist /7,8/, but confirmations of the formal calculations for a linear positive correlation between lung cancer risk and radon concentration in the range of the natural radon concentration have not be found. Wichmann et al. /7/ formulate in their study of the years 1992-1996, which covers about 70% of the German territory, "that no radon risk in houses is recognizable". In a likewise extensive US study of 1995, Cohen /8/ finds even "a negative correlation between lung carcinom mortality and natural radon exposition". In many publications about radiation risks of radon such results are ignored. For instance, the Swiss Office of Health formulates /9/, exclusively using formal model calculations on the basis of „linear non-threshold hypothesis“, that "radon

for our health is more damaging than the immissions as a result of Chernobyl and all tests with nuclear-weapons".

An interesting contra-consideration has been given by Schüttmann /10/. About 150 years ago lung cancer was a very seldom illness. In only 0.06 % it was the cause of death. The radon concentration was however at that time the same as today. Cause of the contradictions between the „linear non-threshold hypothesis“ and the results of the epidemiological studies is the ignorance of the DNA-repair mediating reduction of both spontaneous and radiation-induced DNA disturbances and the multiple-step character of cancerogenesis. The „linear non-threshold hypothesis“ must not be wrong, but it cannot be interpreted in the sense of a dose linear increase of the totality of all cancer induction processes in the range of the natural ionizing radiations.

### **(3) Consequences of confusions**

The ICRP recommended 1 mSv per year as radiation exposition limit for the general public. The natural average is about some mSv per year and the maximum is about some 10 mSv per year. If already the natural radon is not dangerous for health, then the gamma- and electron radiations of the natural expositions are also no source of danger. In the general public the limit of 1 mSv per year has caused the feeling of a constant present cancer risk as a result of the natural ionizing radiation. So the caution, which formed the motive of the ICRP, has transformed into a risk itself. It is expressed in a growing radiation phobia with irrational reactions. The effects can become fatal. Unfounded fears against medical-radiological check-ups endanger diagnosis and therapy. In cases of necessary interventions a radiation phobia and irrationality could become counterproductive. So long exist nuclear energy plants, so long exist all their risks. In case of a havarie irrationality can enormously increase the real consequences. Confusions about radiation risks can be more dangerous than the real risk itself.

### **References**

1. Timofeeff-Ressovsky N.W., Delbrück M., Zimmer K.G. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur // Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen. 1935.

2. Clarke R.H. The ICRP Protection Policy // *Internat. Zeitschrift für Kernenergie*. 1997. No 8/9.
3. Trott K.R., Rosemann M. Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis and the linear, non threshold dose response model of radiation risk estimation // *Radiat. Environ. Biophys.* 2000. V. 39. P. 79-87.
4. Regel K. DNA-Superstrukturen // *Radiobiol. Radioth.* 1988. V. 29.
5. Erzgräber G., Rosemann M., Abel H., Regel G. DNA-structures and radiation injury // *Proceedings of the COSPAR-Meeting, Den Haag, Pergamon Press, 1990.*
6. Rosemann M. Ein mikrodosimetrisches Modell zur Reparatur strahleninduzierter DNA-Doppelstrangbrüche in Säugerzellen: Dissertation. Humboldt-Universität. Berlin, 1992.
7. Wichmann H.E., Kreienbrock I., Kreuzer M. et al. Lungenkrebsrisiko durch Radon in der Bundesrepublik Deutschland (West). Landsberg, 1998.
8. Cohen B.L. Test of the LNT-theory of radiation carcinogenesis... // *Health Phys.* 1995.V. 68.
9. Bundesamt für Gesundheit, 3003 Bern, 2/1999, Radon-Informationen zu einem strahlenden Thema.
10. Schüttmann W. Bewertung des Lungenkrebsrisikos durch Wohnungsradon // *Strahlenschutzpraxis.* 1999. V. 4.

# INHERITED STERILITY FOR CONTROL OF EGYPTIAN COTTON LEAF WORM (SPODOPTERA LITTORALIS BOIS)

*Ya.Çotuk*

Istanbul University,

Faculty of Science Radiobiology and Health Physics Research and Application Center,  
34459 Vezneciler, Istanbul, Turkey

## **Introduction**

Enormous success of the sterile insect release method by radiation on the Screw worm fly (*Cochliomyia hominivorax* Coquerel) caused other applications of the method on several harmful insects.

In state of radiation, the use of mutagenic chemicals to sterilize insects was also considered. But, the use of chemosterilants is presently very limited because of the fears of environmental contamination by insects or their disposing diets carrying carcinogenic materials.

Further applications of this method on other insects have shown that some species of insects have not proved to be good candidates for the sterile insect release method, so other methods of using the insect to control itself (autocidal control) have been investigated.

The technique known as: inherited sterility, F<sub>1</sub> sterility, delayed sterility or partial sterility has been used in insects, such as *Lepidoptera* and *Homoptera* that contain polycentric chromosomes, making them resistant to the sterile insect release method.

The inherited sterility method involves the transmission of aberrant chromosomes (usually in the form of translocations) from the released population to the native.

Egyptian cotton leaf worm, *Spodoptera littoralis* Bois., is a harmful insect in Çukurova, Mediterranean Region of Turkey. In this Region, to protect the plants from the harm of *S. littoralis* that is polyphage Noctuid species, several insecticides have been

widely used. According to the annual reports of the Ministry of Food and Agriculture of Turkey, in 1972, when *S. littoralis* had a population bloom in Çukurova, 1 858 475 kg insecticides were used.

The purpose of this study is to accomplish inherited sterility in *S. littoralis* and to see whether the method will be successful or not in laboratory conditions.

### **Material and methods**

*S. littoralis* used in this research work was provided from the Ministry of Food and Agriculture, Ankara Plant Protection and Instrumentation Institute. The insects were reared at  $27 \pm 2$  °C temperature and  $70 \pm 10$  % r. h. values.

Three days-old pupae were irradiated with  $\gamma$  rays of  $^{60}\text{Co}$  in İstanbul Medical School's Radiotherapy Department. During the course of the experiments the activity of the source decreased from 3.54 to 2.88 Gy/min. In the search of the lowest radiation dose that would render 100 % sterility in  $F_1$  males, infertility in the eggs of  $F_1$  progeny is accepted as the sterility parameter. The females were dissected in 24 hours after their death to compare the successes of sterile and normal males in mating and sperm transfer in the genital system of the females. For the mating success, the number of "spermatophores" in "bursa copulatrix" and for the sperm transfer, presence or absence of sperms in the spermatheca were examined. For this microscopic analysis the saline solution\* was used. The findings in mating number, sperm transfer, total and fertile egg numbers of controls were accepted 100 % and those of experimentals were normalized according to these values. To see the effect of sterile males on the reduction of population growth, different population models with sterile and normal males were planned.

---

\* The formula of saline solution:

14.52 g NaCl; 0.36 g KCl; 0.29 g CaCl; 2.50 g dextrose

9.00 ml monobasic phosphate ; 11.00 ml dibasic phosphate (20 ml 0.05 M phosphate buffer, pH 6.9)

100.00 ml sterile water.

## Results and discussion

As to controls, the fertility percentages in the eggs of the females mated with the males irradiated with 40 Gy of  $\gamma$  radiation and mated with their  $F_1$  males were 24.8 % and 0.00 % respectively. These results show that chromosomal aberrations occurred in irradiated males transported to unirradiated males in the next generation.

The repetition of the same experiment by using 30 Gy of  $\gamma$  radiation has shown that the percentage of egg fertility was 48.1 % in  $P_1$  progeny; 5.7 % in  $F_1$  progeny and 122.7 % in  $F_2$  progeny which was a recovery over controls (Table 1).

**Table 1.** The effect of  $\gamma$  radiation on the reproductive potential of *S. littoralis*

Repetition number	Crossing type	Progeny	Dose (Gy)	Mating %	% of accomplished sperm transfer	% of total eggs laid	% of fertile eggs
3	10 N ♂♂ X 10 N ♀♀	$P_1$	-	100.0	100.0	100.0	100.0
3	10 I ♂♂ X 10 N ♀♀	$P_1$	40	56.8	75.4	70.7	24.8
3	10 $F_1$ ♂♂ X 10 N ♀♀	$F_1$	-	77.8	50.0	54.6	0.0
3	10 I ♂♂ X 10 N ♀♀	$P_1$	30	61.6	87.5	84.1	48.1
3	10 $F_1$ ♂♂ X 10 N ♀♀	$F_1$	-	87.2	93.8	61.1	5.7
3	10 $F_2$ ♂♂ X 10 N ♀♀	$F_2$	-	83.3	125.0	61.9	122.7

N - normal; I - irradiated with sub-sterility dose

According to control, the decrease in the copulation number and the sperm transfer could be also the reason of reducing egg numbers. And in the field, it could be replaced by the normal males of native population.

To test this probability, the population models with different rates of sterile to normal males were formed and it was seen that population growth reduced depending on the increasing number of sterile males in the population (Table 2).

As is emphasized by Knipling (1979), autocidal control must be integrated with other measures in order to be used in the most effective way. The autocidal control technologies are more efficient and economical when pest populations are already at low levels. For example, using biocontrol organisms either before or during the application of  $F_1$  sterility program will reduce native population density and enhance the effectiveness of the program by increasing the sterile/normal male ratio.



**Table 2.** The number of individuals produced by each female in different population models

Repetition number	Population models	The number of individuals from each female
43	10 N ♂♂ X 10 N ♀♀	14.78 ± 2.4
12	1 S ♂ + 9 N ♂♂ X 10 N ♀♀	12.64 ± 2.7
12	5 S ♂♂ + 5 N ♂♂ X 10 N ♀♀	6.27 ± 2.8
24	9 S ♂♂ + 1 N ♂ X 10 N ♀♀	0.49 ± 0.5
6	10 S ♂♂ X 10 N ♀♀	0.00 ± 0.0

S - sterile; N - normal

The genetic sexing techniques will also bring about cost savings in the rearing process if females could be eliminated in the egg stage. So, twice as many males could be produced with a given expenditure for diet and labor.

### Acknowledgement

This study has been supported by İstanbul University, Research Foundation (BEKADEP) and Turkish Scientific and Technical Research Council (TBAG-177).

### Reference

Knipling E.F. The Basic Principles of Insect Population Suppression and Management. U.S. Department of Agriculture: Agriculture Handbook No. 512. Washington, 1979.

## **ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ ИНДУЦИРОВАННЫХ НИЗКОДОЗОВЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У РАСТЕНИЙ**

*С.А. Гераськин<sup>1</sup>, В.Г. Дикарев<sup>1</sup>, Н.С. Дикарева<sup>1</sup>, Т.И. Евсеева<sup>2</sup>, Д.В. Васильев<sup>1</sup>,  
Е.Б. Нестеров<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ВНИИ сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии РАСХН, Обнинск,  
Россия, E-mail: riar@obninsk.org

<sup>2</sup>Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, ул. Коммунистическая, 28, Сыктывкар,  
Россия, E-mail: g\_bashlikova@ib.komisc.ru

В основе современных представлений о действии ионизирующего излучения на биологические объекты лежат принцип попадания и теория мишени, постулирующие вероятностный характер поражения критических структур клетки. Сформулированные в общем виде Ф. Дессауэром и Д. Кроузером и получившие развитие в работах Н.В. Тимофеева-Ресовского [1], эти принципы способствовали превращению радиобиологии в одну из наиболее точных биологических дисциплин. Полученные в последующие годы результаты позволили в полной мере оценить фундаментальный характер и важнейшую методологическую роль сформулированных в работах Н.В. Тимофеева-Ресовского принципов анализа радиационного поражения биологических объектов.

В 1930-50-е гг. было принято считать, что выход мутаций на единицу дозы одинаков как для малых, так и для больших доз, и предполагалось [1], что квант энергии излучения, воздействуя непосредственно на хромосому, вызывает в молекулах ДНК необратимые изменения. Эти постулаты легли в основу получившей в настоящее время наибольшее распространение линейной беспороговой концепции, подразумевающей безусловную опасность любых уровней облучения, в том числе и не превышающих естественного радиационного фона. Однако уже с середины 50-х гг. в работах Н.В. Тимофеева-Ресовского и Н.В. Лучника [2] отмечалась аномальная реакция самых разных биологических объектов на низкодозовое облучение. Накопление экспериментальных фактов показало возможность модификации мутационного процесса разными факторами, а также то, что первичные повреждения ДНК восстанавливаются в ходе репарационных процессов. Это в корне изменило концептуальную основу нашего понимания мутационного процесса.

К настоящему времени появилось много экспериментальных данных, которые

невозможно объяснить с позиций линейной беспороговой гипотезы. В настоящей работе основное внимание будет уделено ряду принципиальных особенностей, определяющих качественное различие ответных реакций растений на облучение в больших и низких дозах, а именно:

- нелинейность дозовой зависимости;
- повышенная (на единицу дозы) эффективность облучения с низкой мощностью дозы;
- индуцированная реплицирующаяся нестабильность генома;
- феномен радиоадаптации.

Предпринятый нами [3] анализ экспериментально наблюдаемых реакций клеток на низкодозовое облучение показал, что закономерности выхода цитогенетических нарушений в этом диапазоне характеризуются ярко выраженной нелинейностью и имеют универсальный характер, различаясь для разных объектов значениями доз, при которых происходит изменение характера зависимости. Данный анализ стал основой для формулировки и обоснования концепции биологического действия малых доз ионизирующего излучения на клетки [4], для проверки следствий которой был проведен [5] эксперимент по изучению закономерностей индукции ионизирующим излучением цитогенетических повреждений в корневой меристеме проростков ярового ячменя *Hordeum vulgare L.*, результаты которого представлены на рис. 1.

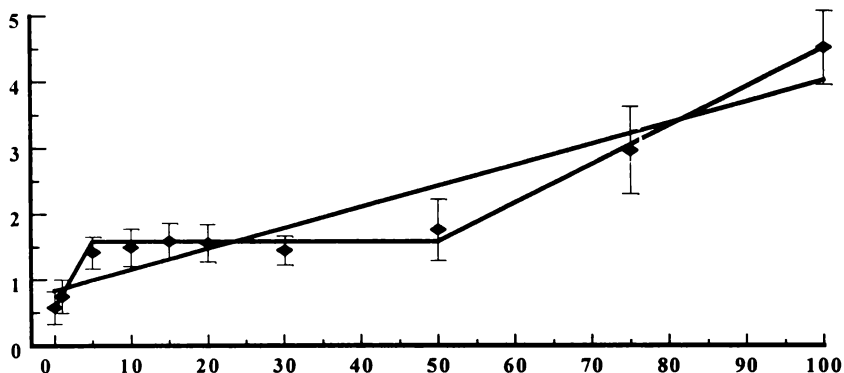


Рис. 1. Сопоставление качества аппроксимации экспериментальных данных о выходе цитогенетических нарушений в проростках ячменя с помощью линейной и кусочно-линейной моделей. По оси абсцисс – частота aberrантных клеток, %. По оси ординат – доза, сГр

Из представленных на рис.1 результатов даже без использования точных количественных критериев становится очевидным, что основанная на предложенной нами

концепции кусочно-линейная модель существенно лучше линейной отражает особенности моделируемого процесса. Важно, что улучшение качества аппроксимации достигается не за счет усложнения модели, а потому, что на множестве кусочно-линейных функций удается достигнуть взаимного соответствия (функционального изоморфизма) биологического явления и его математической модели. Об этом свидетельствуют (см. таблицу) и результаты сопоставления качества аппроксимации экспериментальных данных моделями разной сложности с помощью наиболее распространенных количественных критериев.

Сопоставление качества аппроксимации экспериментальных данных о выходе цитогенетических повреждений в облученных проростках ячменя с помощью моделей разной сложности

Модель	$S_{\text{ош}}^2$	F	R2, %	T	Hayek
Линейная	1,35	62,7	88,7	0,34	14,232
Кусочно-линейная	0,03	1829,3	99,7	0,03	
Квадратичная	0,87	88,5	92,7	0,37	1,951
Кубическая	0,49	139,2	95,9	0,33	3,23
Полином 4-й степени	0,14	435,8	98,9	0,14	6,699
Полином 5-й степени	4,25	7,2	64,3	6,37	1,653

Практически полное отсутствие достоверной экспериментальной информации о биологических эффектах, которые может индуцировать облучение в дозах менее 1 сГр, а также существование альтернативных подходов к объяснению причин нетривиального хода дозовой зависимости в диапазоне малых и близких к ним доз обусловили необходимость проведения новых исследований, направленных на восстановление формы дозовой зависимости в этом, наиболее важном с точки зрения практических приложений случае. Идеальным объектом для таких работ является традесканция, обладающая прошедшей апробацию в ведущих лабораториях мира чувствительной и информативной тест-системой — клетками волосков тычинок. В ходе наших исследований [6] удалось не только подтвердить на другом экспериментальном объекте реальность существования показанного на проростках ячменя плато (для традесканции, в силу большей чувствительности, этот диапазон сдвинут в область меньших доз – 2,22–9,1 сГр), но и, впервые на растительном объекте, подтвердить (рис.2) следствие развиваемой концепции о существовании еще одного дозозависимого участка в диапазоне 0,02–

0,91 сГр. Отметим, что сделанный в ходе настоящего исследования вывод о нелинейном характере зависимости выхода соматических мутаций от дозы основан исключительно на экспериментальных данных и не опирается на какие-либо гипотезы и экстраполяционные модели.

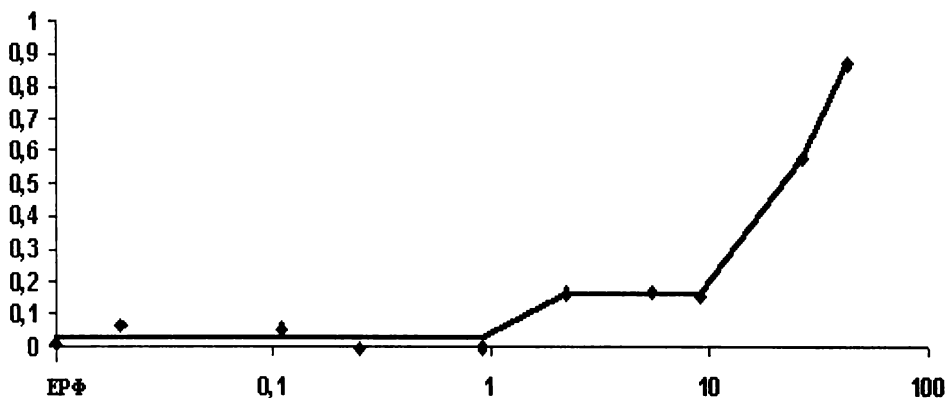


Рис. 2. Частота соматических мутаций в волосках тычиночных нитей традесканции (клон 02) в зависимости от дозы  $\gamma$ -облучения. По оси абсцисс - доза, сГр. По оси ординат - частота соматических мутаций, отн. ед.

Представленные результаты со всей очевидностью демонстрируют непропорциональность линейной экстраполяции наблюдаемых при дозах выше 50 сГр частот в область более низких доз. Поскольку выход цитогенетических повреждений в этом диапазоне подчиняется немонотонному закону с двумя дозозависимыми участками, их частота в этом, наиболее важном с точки зрения практических приложений случае не может быть использована для оценки индивидуальных доз. Вместе с тем закономерности выхода индуцированных мутаций являются цитогенетическим отражением фундаментальных принципов организации и функционирования эукариотического генома и, в силу этого, служат мерой его дестабилизации. Поэтому основанные на частоте цитогенетических повреждений показатели информативны и имеют важнейшее значение при выделении групп риска в отношении отдаленных последствий облучения.

На загрязненных в результате крупных радиационных аварий территориях облучение популяций растений и животных происходит с существенно меняющейся во времени и пространстве мощностью дозы. Поэтому приходящиеся на клеточные и онтогенетические циклы развития поглощенные дозы являются функцией мощности. В

ходе анализа генетических последствий загрязнения посевов озимой ржи радиоактивными выпадениями после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. [7] и экспериментов на традесканции [6] нами было показано, что генетическая эффективность облучения на единицу дозы растет с уменьшением мощности дозы в противоположность тому, что наблюдается при высоких мощностях.

В связи с этим возникает вопрос: влияет ли изменение мощности на форму дозовой зависимости выхода аберраций при низких дозах, т.е. возможна ли модификация биологического эффекта при изменении физических параметров облучения? Для ответа на этот вопрос нами был предпринят эксперимент на проростках ячменя, из представленных на рис.3 результатов которого следует, что в исследованном диапазоне мощностей меняется не форма кривой доза-эффект, а ее положение относительно оси ординат, т.е. частота выхода цитогенетических повреждений на единицу дозы.

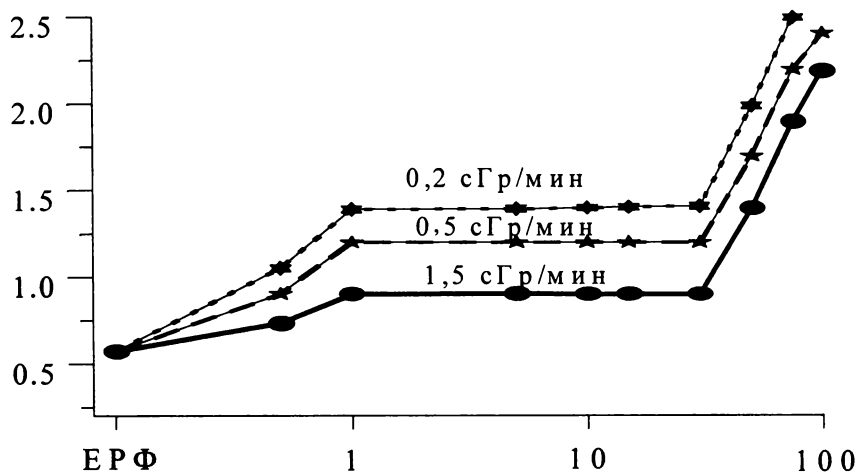


Рис. 3. Выход цитогенетических повреждений в корневой меристеме проростков ячменя в зависимости от величины и мощности дозы  $\gamma$ -облучения. По оси абсцисс - доза, сГр. По оси ординат - частота аберрантных клеток, %

В 1987-1989 гг. в 10-км зоне Чернобыльской АЭС нами был проведен эксперимент [8] с целью анализа цитогенетической изменчивости в трех последовательных поколениях озимых ржи и пшеницы, выращивавшихся на четырех различающихся уровнем радиоактивного загрязнения участках. При этом доза на конус нарастания за вегетационный период 1987-1988 гг. на разных участках менялась в пределах 18-717 сГр, а в 1988-1989 гг. - в пределах 11-417 сГр. Из представленных на рис.4 резуль-

татов этого эксперимента следует, что осенью 1989 г. частота aberrантных клеток в листовой меристеме озимой ржи во втором и третьем поколениях достоверно превышала этот показатель для первого поколения на двух, а озимой пшеницы - на трех из четырех экспериментальных участках, характеризующихся наибольшим уровнем радиоактивного загрязнения. Различия между цитогенетическими показателями, полученными для второго и третьего поколений, малы и статистически недостоверны.

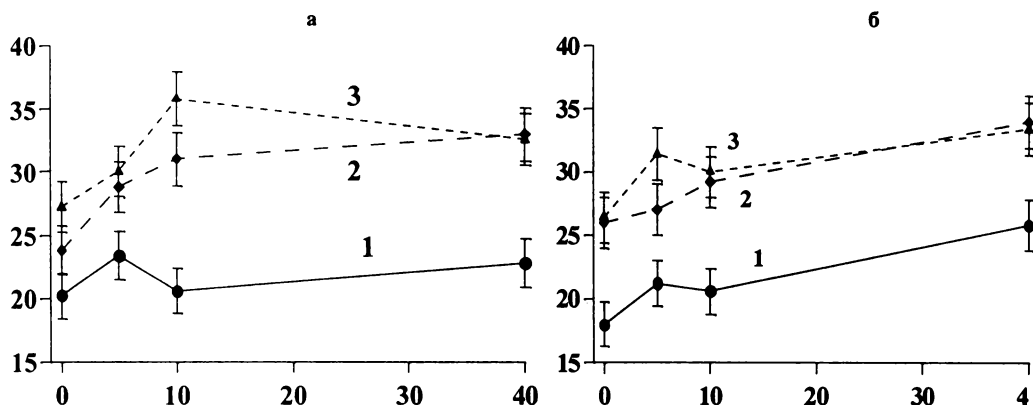


Рис. 4. Изменение частоты aberrантных клеток в листовой меристеме озимых ржи (а) и пшеницы (б) в зависимости от поглощенной дозы и поколения растений, выращенных в условиях радиоактивного загрязнения (1, 2, 3 - номер поколения). По оси абсцисс - доза облучения, сГр; по оси ординат - частота выхода aberrантных клеток, %

Поскольку осенью 1989 г. растения всех трех поколений развивались в идентичных условиях и получили одинаковые дозы, наиболее вероятное объяснение выявленного феномена связано с дестабилизацией генома растений, выращенных из подвергшихся радиационному воздействию семян. С этих позиций полученные в наших экспериментах результаты, свидетельствующие в пользу порогового характера индукции генетической нестабильности, являются отражением первого этапа процесса цитогенетической адаптации, т.е. хроническое низкодозовое облучение выступает в этом случае как экологический фактор, создающий предпосылки к изменению генетической структуры популяции.

Вопрос о направленности таких изменений был рассмотрен в ходе другого нашего исследования. На рис.5 представлены некоторые результаты сравнительного изучения [9] цитогенетической поврежденности репродуктивных (семена) и вегетативных (хвоя) органов сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* L. из микропопуляций,

произрастающих в контрастных по уровню радиоактивного загрязнения участках 30-км зоны ЧАЭС, а также в районе расположения предприятия по переработке и хранению радиоактивных отходов ЛСК “Радон” (г. Сосновый Бор, Ленинградская обл.), из которых следует вывод о наличии в исследованных районах выраженного генотоксического воздействия. Анализ спектра структурных мутаций [9] показал присутствие в сосновоборских данных и отсутствие во всех контрольных и чернобыльских вариантах редко встречающегося типа цитогенетических нарушений - трехполосных митозов, появление которых связывают с повреждением веретена деления. В исследовании [10] было показано, что увеличение выхода трехполосных митозов (в контроле таких повреждений обнаружено не было) у *Syringa vulgaris* L. и *Armeniaca vulgaris* Lam. связано с загрязнением смесью тяжелых металлов почвы, на которой произрастали экспериментальные микропопуляции этих растений. В совокупности с данными дозиметрического контроля [9] представленные результаты позволяют сделать вывод о том, что в отличие от 30-км зоны ЧАЭС в сосновоборском регионе значительный вклад в загрязнение окружающей среды вносят химические токсиканты.

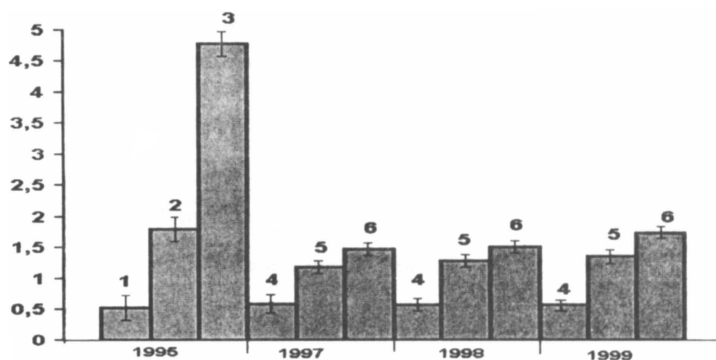


Рис. 5. Частота aberrантных клеток в корневой меристеме проростков семян *Pinus sylvestris* L. Цифрами на рисунке обозначены экспериментальные участки: 1 – Обнинск (контроль, Калужская обл.); 2 – Черевач (30-км зона ЧАЭС); 3 – АБЗ (30-км зона ЧАЭС); 4 – Большая Ижора (контроль, Ленинградская обл.); 5 – Сосновый Бор (Ленинградская обл.); 6 – ЛСК “Радон” (Ленинградская обл.)

В условиях, когда антропогенное воздействие на биоту стало одним из наиболее значимых экологических факторов, особую актуальность приобретает оценка адаптивных возможностей природных популяций, важной характеристикой которых является эффективность репарационных процессов. Одним из следствий индуцированных хроническим радиационным воздействием процессов в природных популяциях является обнаруженное в исследованиях на восточно-уральском радиоактивном



следе [11,12] и выявляемое при анализе результатов дополнительного острого  $\gamma$ -облучения семян увеличение средних популяционных значений радиационной устойчивости, получившее название “феномен радиоадаптации”. Причем дивергенция популяций по радиационной устойчивости связана [11] с отбором, направленным на изменение эффективности систем репарации, и не сопровождается видимыми морфологическими изменениями.

Часть собранных в 1998 г. семян была подвергнута острому  $\gamma$ -облучению в дозе 15 Гр. На рис.6 представлены результаты этого эксперимента, из которых видно, что семена сосны обыкновенной из микропопуляций, произрастающих в центре г. Сосновый Бор и на территории ЛСК “Радон”, достоверно устойчивее к острому  $\gamma$ -облучению, чем контрольные. Таким образом, сравнение контрольной и опытных популяций выявило наличие отбора, направленного на повышение эффективности систем репарации, маркером которых в данном случае является устойчивость к острому  $\gamma$ -облучению.

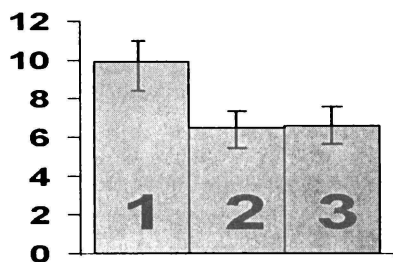


Рис. 6. Частота абберантных клеток в корневой меристеме проростков семян *Pinus sylvestris L.* из сосновоборского региона, подвергнутых острому  $\gamma$ -облучению. Цифрами обозначены номера экспериментальных участков: 1 – Большая Ижора; 2 – Сосновый Бор; 3 – ЛСК “Радон”

Из представленных результатов следует, что игнорирование обуславливающих качественное различие ответной реакции растений на облучение в больших и малых дозах феноменов ведет к существенному искажению реально наблюдаемой в эксперименте картины. Используемые в настоящее время для оценки биологических эффектов низкодозового облучения, основанные на линейной беспороговой концепции модели носят экстраполяционный характер, не имеют прочного биологического обоснования и входят в противоречие с имеющимися экспериментальными данными. Дальнейшее развитие сформулированных в работе представлений должно привести к смене доминирующей сегодня научной парадигмы в отношении закономерностей биологического действия малых доз ионизирующего излучения и, в качестве нового теоретического

базиса, может быть использовано для оценки уровня техногенного загрязнения в районе расположения радиационно опасных объектов.

#### Список литературы

1. Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbruck M.//Nachr. Gess. Wiss. Gottingen Biol. N. F. 1935. Bd. 1. Nr. 13. S. 189-245.
2. Тимофеев-Ресовский Н.В., Лучник Н.В.//Сб. работ лаборатории биофизики УФАН. Свердловск, 1960. Вып. 3.
3. Гераськин С.А.//Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т.35. Вып.5. С.563-571.
4. Гераськин С.А.//Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т.35. Вып.5. С.571-580.
5. Гераськин С.А., Дикарев В.Г., Удалова А.А., Дикарева Н.С.//Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. Вып.4. С.373-383.
6. Евсева Т.И., Гераськин С.А. Сочетанное действие факторов радиационной и нерадиационной природы на *Tradescantia*. СПб.: Наука, 2001.
7. Зяблицкая Е.Я., Гераськин С.А., Удалова А.А., Спиринов Е.В.// Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т.36. Вып.4. С.498-505.
8. Гераськин С.А., Дикарев В.Г., Удалова А.А. и др.// Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т.38. Вып.3. С.367-374.
9. Гераськин С.А., Зиминова Л.М., Дикарев В.Г. и др.//Экология. 2000. № 4. С.300-303.
10. Бессонова В.П.//Экология. 1992. № 4. С.45-50.
11. Шевченко В.А., Печкуренков В.Л., Абрамов В.И. Радиационная генетика природных популяций. М.: Наука, 1992. 221 с.
12. Черезанова Л.В., Алексахин Р.М.//Журнал общей биологии. 1975. Т.36. № 2. С.303-311.

# **RADIOLOGICAL CONSEQUENCES OF THE JCO CRITICALITY ACCIDENT IN TOKAI-MURA, JAPAN**

*T. Imanaka<sup>1</sup>, H. Koide<sup>1</sup>, K. Kobayashi<sup>1</sup>, T. Ebisawa<sup>1</sup>, S. Kawano<sup>1</sup>, K. Ogino<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Research Reactor Institute, Kyoto University, Kumatori, Osaka, 590-0494 Japan

<sup>2</sup>Faculty of Engineering, Kyoto University, Uji, Kyoto, 611-0011 Japan

The first criticality accident in Japan occurred in the Conversion Test building at the JCO Company Ltd. in Tokai-mura, located at 120 km NE from Tokyo, at 10:35 a.m. on 30th September 1999. Three persons working within the building were heavily exposed and immediately showed symptoms of acute radiation syndromes, two of which died later. At 15:00, according to a decision by the mayor of Tokai-mura, about 200 residents within 350 m from the Conversion Test building began to be evacuated. At around 22:30, the governor of the Ibaraki prefecture issued an instruction to stay in-door to about 310,000 residents within a 10 km radius. The criticality took place in the Precipitation tank and continued for about 20 h until the next morning when the water in the cooling jacket around the tank was purged out by “KAMIKAZE” operation in the strong radiation field to push argon gas into the coolant circuit. The total number of  $^{235}\text{U}$  fission during the accident was estimated to be  $(2.5 \pm 0.1) \cdot 10^{18}$ , corresponding to about 1 mg of  $^{235}\text{U}$ , by the Accident Investigation Committee of the Nuclear Safety Commission (NSC) [1].

In recent years the Japanese nuclear industry has been suffering from a series of serious accidents: the sodium-leakage and fire accident at the Fast Breeder Reactor, Monju (December 1995), the fire and explosion accident at the waste solidification facility of the Tokai reprocessing plant (March 1997), the primary coolant loss accident due to the tube rupture of regeneration heat exchanger of Tsuruga-2 (PWR 1160MW, July 1999), etc. Most of these accidents were not considered in the safety design of the facilities although the authorities always insist that all nuclear facilities in Japan are constructed and operated under strict safety regulations.

Through our presentation we are going to show the outline of the Tokai-mura criticality accident and its radiological consequences.

## Outline of the Criticality Accident [1, 2]

The main business of the JCO Ltd. is reconversion of  $UF_6$  into  $UO_2$  powder for Light Water Reactor fuel of less than 5 % enrichment. Sales of JCO have been gradually decreasing in recent years mainly due to competition with foreign companies: output of  $UO_2$  powder decreased from 552 ton in 1991 to 365 ton in 1998, and worker number had fallen from 162 to 110 persons during the same period. Besides the above work, JCO irregularly received special orders to chemically purify  $U_3O_8$  powder of 18.8 % enrichment and convert it into uranyl nitrate solution for fuels of the Fast Experimental Reactor, JOYO owned by Japan Nuclear Cycle Development Institute (JNC).

The criticality accident occurred in the latter work when three workers were making uniform uranyl nitrate solution of 18.8 % enrichment using the Precipitation tank in the Conversion Test building. According to conditions of the regulatory permission for the Conversion Test building, one batch (a mass handled at a time) of 18.8 % enrichment is limited to be less than 2.4 kg of U. On 30th September, however, the workers tried to pour

**Table 1. Chronology of the JCO criticality accident**

Date	Time	Elapsed	Events
30 <sup>th</sup> Sep.	10:35	00:00	The alarm of gamma-ray area monitor at JCO.
	10:46	00:11	Arrival of ambulance.
	11:15	00:40	First report to STA from JCO.
	11:34	00:59	First report to Tokai-mura from JCO.
	11:35	01:00	First report to Ibaraki prefecture from JCO.
	11:39	01:04	0.84 mSv/h of gamma-ray was detected at the JCO boundary.
	12:10	01:35	Police restricted traffic within 200 m from JCO.
	12:15	01:40	Tokai village set up its Emergency Headquarters (EH).
	13:56	02:21	JCO requested Tokai village to evacuate residents within 500 m.
	14:30	03:55	STA set up its EH.
	15:00	04:25	Tokai village decided to evacuate residents within 350 m.
	15:00	04:25	The government set up its EH.
	15:30	04:55	Meeting of Nuclear Safety Commission.
	16:00	05:25	Ibaraki prefecture set up its EH.
	17:55	07:20	Neutron dose of 4 mSv/h was at first detected at the JCO boundary.
	18:00	07:25	The first meeting of the Emergency Technical Advisory Body of NSC.
		22:30	11:55
1 <sup>st</sup> Oct.	2:35	16:00	Beginning of special operation to stop criticality.
	6:15	19:40	End of the criticality was confirmed by neutron measurement.
	8:40	22:05	Pouring of borated water into the Precipitation tank.
	16:40	30:05	Ibaraki prefecture lift off the request to stay in-door within 10 km.
2 <sup>nd</sup> Oct.	18:30	55:55	Tokai village lift off the evacuation within 350 m.

seven batches of uranyl nitrate (total mass of 16.8 kg-U) into the Precipitation tank that has a mechanical stirrer to homogenize solution. At the final stage of the procedure, pouring the 7th batch of the solution, the “blue flash”, the signal of criticality, was suddenly emitted. The chronology of the accident is summarized in Table 1.

It is reported that the workers changed procedures approved in the operation manual, in order to save time for homogenization of the solution. They dissolved uranium oxide powder in a stainless steel bucket and poured it into the Precipitation tank through the top maintenance hole, using a stainless beaker and a funnel. News media focused on these things as incredible human errors of the workers.

We would like to stress at first the fact that three workers did not receive special training to handle 18.8 % enriched uranium. They were handling 18.8 % enriched uranium without knowledge of criticality, in the same way as they handle low-enriched uranium for LWR. We suppose, moreover, they were under pressure to try to increase productivity of their works. So the actions of the workers are not considered to be responsible for the accident. The supervisors of JCO who failed to understand safety implication of handling 18.8 % enriched uranium and did not pay necessary precaution to avoid criticality should take direct responsibility for the accident. We consider, however, the true cause of the accident lies in the fact that regulatory authorities permitted construction of the Conversion Test building although the Precipitation tank did not have the criticality-proof geometry. In other words, the design of the Conversion Test facility was not based on so-called “Fail Safe” and “Fool Proof” conception.

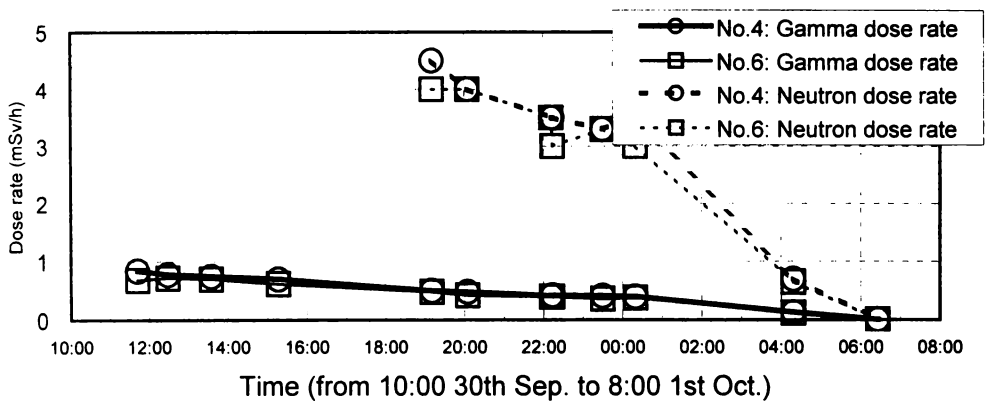


Fig. 1. Dynamics of dose rate at monitoring locations around the JCO boundary. (No.4 and No.6 are at 80 m SW and 100 m NW from the Conversion building, respectively.)

## Radiological Consequences of the Accident

There was no manual and equipment at JCO to protect people from radiation and radioactive materials released by the criticality accident. Neutrons and gamma-rays were emitted directly into the environment through the wall of the Conversion Test building. Radioactive rare gases and iodines were exhausted into the environment passing through ordinary HEPA filters of the ventilation system.

### *A. Direct radiation from the Conversion Test building*

The dynamics of radiation level around the JCO boundary are shown in Fig. 1 [1]. There was no equipment to measure neutrons in JCO when the accident occurred. At around 17:00, neutrons were measured for the first time with portable neutron survey meters to confirm the persistence of criticality. The maximum neutron level around 4 mSv/h continued throughout the midnight. Neutron contributed about 90 % of the total external exposure while gamma-ray did about 10 %. It was the major characteristic of the JCO criticality accident that neutrons played a main role in its environmental impact.

We calculated neutron transport in the air-over-ground geometry up to over 2 km from the conversion building using DOT3.5 and MORSE-CG codes [3]. In DOT3.5 calculation, the geometry consists of only two layers (air and ground) with no structure on the ground. The source neutron with fission spectrum was set at 3 m (or 20 m) above the ground on the Z-axis of the R-Z cylindrical system. In MORSE-CG calculation, the Precipitation tank in which the

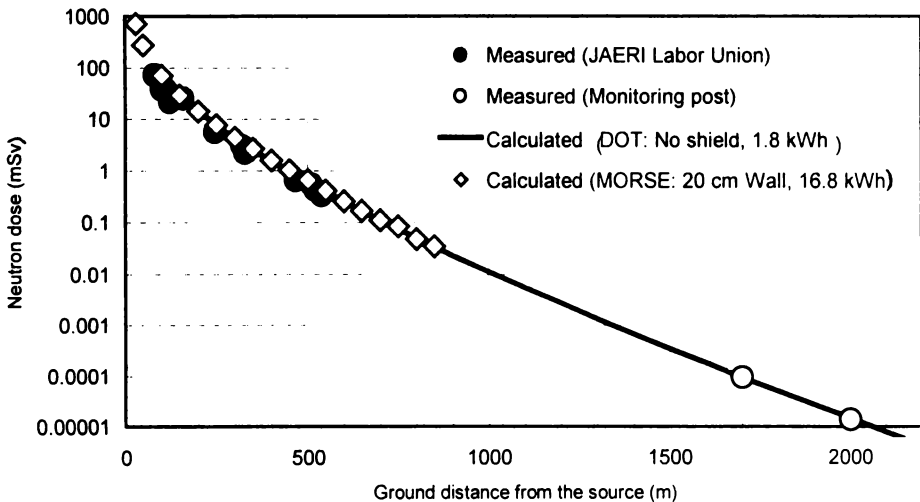


Fig. 2. Neutron dose as a function of distance from the Conversion Test building. Calculated values are fitted to the measured data by adjusting source intensities

criticality accident took place was modeled with a water column of 50 cm diameter and 20 cm height. The shielding effect of the Conversion Test building was modeled with a concrete cylinder of 10 m diameter and 8 m height with 20 cm thickness of wall without ceiling. Source neutrons were randomly generated within the water column located on the center axis of the building cylinder and 2 m above the floor. Neutron cross sections for materials such as air, soil and concrete were prepared from the ENDF/B4 library with 44 energy groups ranging from thermal energy to 16.8 MeV.

Dose distribution curves calculated as a function of the distance from the conversion building were fitted to two kinds of measured values: neutron doses at the boundary of the JCO site evaluated by integrating survey readings [4] and two monitoring post data at Naka Institute of JAERI located at 1.7 km and 2.0 km NW [3]. As shown in Fig. 2, our calculations reconstructed the distribution of measured neutron doses fairly well.

We evaluated a cumulative neutron dose (1-cm dose equivalent) of 81 mSv at 100 m from the conversion building. The distances corresponding to neutron doses of 1, 0.1, 0.01 and 0.001 mSv were about 450, 700, 1000 and 1300 m, respectively. These values are in good agreement with estimates given by the Accident Investigation Committee of NSC [1].

### B. Noble gas release

There was no emergent ventilation system at the JCO facilities to prevent leakage of noble gases. Thus, almost all noble gases produced during the accident were released into the environment. In Tokai-mura there are five monitoring stations of Ibaraki prefecture to

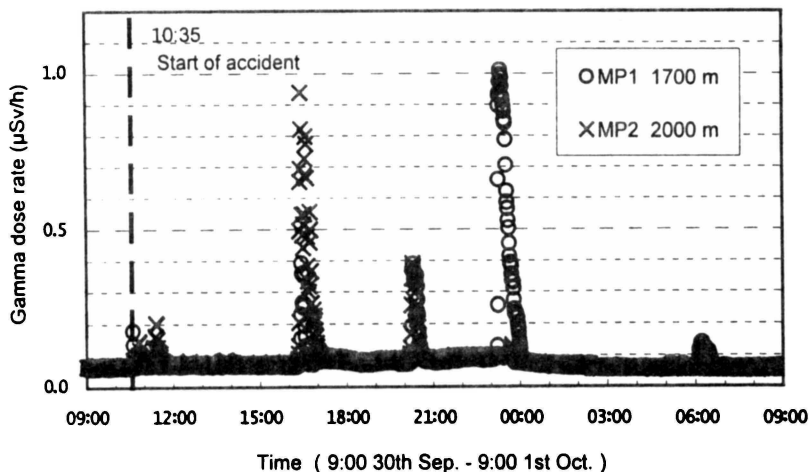


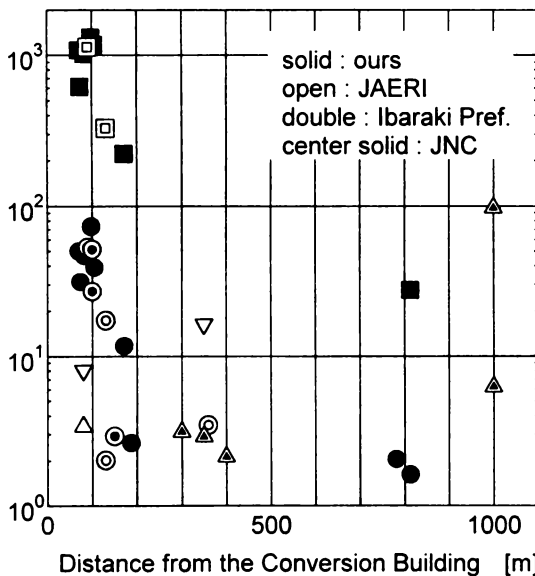
Fig. 3. Gamma-ray dose rate recorded at Naka Institute, JAERI

measure air dose rate due to gamma-ray. Increases of radiation level, which means passage of noble gas clouds, were recorded at all five monitoring stations. The maximum value of 3.1  $\mu\text{Sv/h}$  was observed at around 20:00 on 30th September at the Funaishigawa station located at 1.2 km S from JCO.

Dynamics of gamma-ray level due to noble gas passage are shown in Fig. 3, data of which were taken from the same two monitoring posts at Naka Institute of JAERI. Gamma dose obtained by integrating the peaks in Fig.3 led to dose value of about 0.5  $\mu\text{Sv}$  both for MP1 (1700 m) and MP2 (2000 m), while neutron doses were evaluated to be 0.07 and 0.01  $\mu\text{Sv}$  for MP1 and MP2, respectively. We can roughly suppose that the contribution of neutron and that of noble gases were equal at about 1500 m from JCO and the latter became larger at farther distances.

We calculated the total noble gas release of about  $5 \cdot 10^{14}$  Bq, assuming 1 mg of  $^{235}\text{U}$  fission and 5 min delay before exhaustion from the ventilation system. Major nuclides that contributed to external dose were  $^{87}\text{Kr}$  (half-life: 1.27 h),  $^{88}\text{Kr}$  (2.86 h) and  $^{138}\text{Xe}$  (14.1 min).

Radioactivity Concentration [Bq/kg-wet]



### Iodine Contamination of Plants

( decay corrected to 4:30 a.m., Oct. 1st, 1999)

circle :  $^{131}\text{I}$  of Mugwort, rectangular:  $^{133}\text{I}$  of Mugwort

upward triangle :  $^{131}\text{I}$  of vegetable, downward triangle :  $^{133}\text{I}$  of vegetable

Fig. 4. Concentration of radioiodines in plant samples around JCO



### ***C. Iodine release***

On the next day after the accident, we have investigated the safety review document of the Conversion Test building to check its ventilation system and found that no iodine filter was equipped in the building. Thus, we were sure that radioiodines were also released into the environment by the accident. There was no information, however, about measurement of radioiodines although the authorities conducted massive activities for radiation monitoring. Then, we took plant and soil samples just around JCO site on 3rd Oct. and detected  $^{131}\text{I}$  and  $^{133}\text{I}$  in these samples at our laboratory on the next day. After our first report detecting radioiodines around JCO, other institutes also confirmed the release of radioiodines. Measured values of radioiodine concentration in plant samples are summarized in Fig.4 as a function of the distance from the Conversion Test building [5]. We note that  $^{131}\text{I}$  level in grass samples taken at our institute in Osaka in the first half of May 1986 was 100 to 300 Bq/kg-wet, which means that the Chernobyl accident gave the same level of iodine impact on the distant place of about 8,000 km as the JCO accident did just around its facilities.

It is difficult to estimate the exact amount of iodine release by the accident. We obtained the released iodine activities of  $6 \cdot 10^{12}$  Bq, assuming released fraction of 5 % and time delay of 5 min, while JNC estimated  $1.3 \cdot 10^{10}$  Bq of iodine release on the basis of  $^{131}\text{I}$  monitoring that was started from 8th October at the exhaust of the ventilation [1].

### ***D. Radiation dose to the people***

Radiation dose to three persons working within the Conversion Test building were estimated by using several methods. Dose estimates given in the Interim NIRS report [6] are shown in Table 2. Neutron dose was evaluated based on measurements of  $^{24}\text{Na}$  concentration in blood samples. Gamma doses were derived assuming a constant relation of absorbed dose between neutron and gamma. Official estimates by Science and Technology Agency (STA) of radiation dose to residents are summarized in Table 3, together with estimates for JCO staffs and emergency staffs from various organizations [7]. Dose values were obtained taking into account individual behaviors during the accident. No residents, however, who live out of the

**Table 2. Estimates of radiation dose to three persons with acute radiation syndromes**

	Age	Average absorbed dose, Gy		Remarks	
		Neutron	Gamma		
A	male	35	5.5	8.5	died on 21st Dec., 83rd day.
B	male	40	2.9	4.5	died on 27th Apr., 211 <sup>th</sup> day.
C	male	55	0.81	1.3	discharged from hospital on 20th Dec.

**Table 3. Estimates of radiation dose of JCO staffs, emergent staffs and residents within 350 m (STA, 31st Jan. 2000): persons within dose range of the left column**

Dose range mSv	JCO staff for KAMIKAZE	Other JCO staffs	Emergency staffs	Residents ( ): more than 1 mSv	Total persons
0 - 5	7	116	54	180 (92)	357
5 - 10	1	14	6	18	39
10 - 15	3	3	-	6	12
15 - 20	4	6	-	2	12
20 - 25	5	3	-	1	9
25 - 30	1	0	-	-	1
30 - 35	0	2	-	-	2
35 - 40	0	0	-	-	0
40 - 45	1	0	-	-	1
45 - 50	2	1	-	-	3
Total	24	145	60	207 (116)	436

350-m evacuation zone and stayed at home during the whole period of the accident are included in Table 3 because these people are not classified as “irradiated” according to the criteria by STA. Considering that our results in Fig. 3 and recent estimates based on  $^{65}\text{Zn}$  activation measurement [8] indicate the possibility of more than 1 mSv to the people out of the 350-m zone, the criteria by STA is strange from the scientific point of view.

This Tokai-mura criticality accident, showing serious defects in “safety culture”, seems to be also critical for the Japanese people to loose trust in the nuclear society. Apart from its radiological consequences, the followings should be pointed out as important lessons:

- The accident occurred at a fuel processing facility, the NSC safety review for which assured that the criticality accident could not occur in any occasion.
- The current emergency plan for nuclear disasters, which was expected to be controlled by the Advisory Body in Tokyo. was proved to be not effective at all.
- Pursuit for profits can easily lead to lowering of the safety level of the nuclear industry.

### References

1. The final report of Accident Investigation Committee, NSC, 24th Dec. 1999 (in Japanese).
2. Takagi J. // Criticality Accident at Tokai-mura, CNIC, Tokyo, Dec. 1999.
3. Imanaka T. // Journal of Environmental Radioactivity. 2000. V.4. P.15-20.
4. The Central Executive Committee of JAERI Labor Union // *ibid.* P.37-41.
5. Koide H., Imanaka T., Kobayashi K. and Ogino K. // *ibid.* P.123-130.

6. Kawachi K. ed. // NIRS-M-138, NIRS, Feb. 2000 (in Japanese).
7. STA // Materials to the Fifth NSC Meeting. No.3, 31th Jan 2000 (in Japanese).
8. Kohno M. and Koizumi Y. // Nature. 2000. V. 406. P. 693.

# ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ПОПУЛЯЦИИ ТУНДРОВЫХ НЕНЦЕВ ПУРОВСКОГО РАЙОНА ЯНАО

*Л.П. Осипова<sup>1</sup>, А.В. Пономарева<sup>1</sup>, Б.Л. Щербов<sup>2</sup>, Ф.В. Сухоруков<sup>2</sup>,*

*В.Д. Страховенко<sup>2</sup>, К.П. Куценогий<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Объединенный институт геологии, геофизики и минералогии СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Институт химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск, Россия

Характерной чертой второй половины XX века является колоссальное усиление антропогенного воздействия на окружающую среду, в результате чего на нашей планете происходят глобальные, порой необратимые изменения, многие из которых могут иметь серьезнейшие последствия для биосферы.

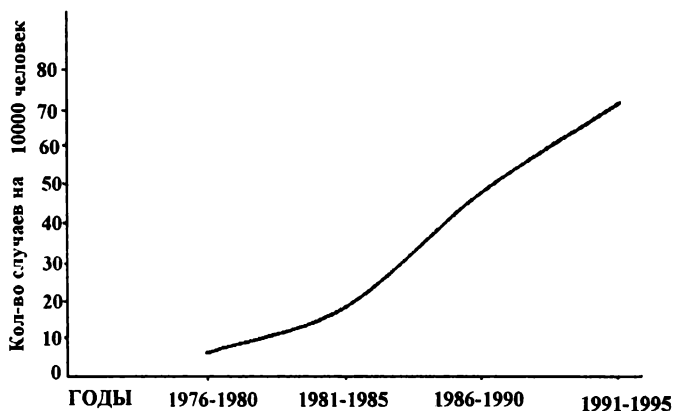
Приполярные районы Западной Сибири в настоящее время находятся под прессом негативных техногенных воздействий, вызванных интенсивным промышленным освоением. Поэтому представляется актуальным оценить характер и степень этих воздействий на генофонд и здоровье коренных жителей Сибири.

В качестве конкретного объекта исследований выбрана популяция тундровых ненцев, проживающих в Пуровском районе Ямало-Ненецкого автономного округа. Эта группа представляет собой уникальный “модельный” объект для комплексных экологических исследований ввиду:

- непосредственной близости от источников мощных техногенных воздействий (испытательного полигона ядерных устройств на Новой Земле и комплекса нефтегазодобывающих и перерабатывающих предприятий, предприятий цветной металлургии);
- сравнительно небольшой численности исследуемой группы (около 2000 человек) и ее этнической однородности, что позволяет использовать небольшие выборки;
- ограниченности постоянного ареала расселения и незначительной миграции за пределы исследуемого региона;
- достаточной популяционно-генетической изученности этой группы, дающей возможность проводить её регулярный генетико-экологический мониторинг [1, 2];

- сохранности традиционного полукухачевого образа жизни, определяющего относительную простоту пищевых цепей: ягель-олень-человек; вода-рыба-человек.

Основанием для проведения медико-генетических и экологических исследований стала информация о том, что в регионе резко увеличилась смертность от онкологических заболеваний (рис.1), ранее не свойственных коренному населению, а также общая заболеваемость коренного населения.



**Рис.1.** Рост смертности от онкологических заболеваний в популяции поселка Самбург (1976-1995 гг.)

Поиск решений сложной проблемы оценки техногенного воздействия на генофонд и здоровье человека оказался возможным лишь при комплексных исследованиях, объединивших усилия высококвалифицированных специалистов разного профиля.

### **I. Медико-генетические исследования**

*Цитогенетические исследования.* В 1994-1999 гг. в процессе экспедиционных работ собрано 170 образцов крови у коренных жителей Самбургской тундры Пуровского района.

Материалом для хромосомного анализа служили лимфоциты периферической крови, обработанные фитогемагглютинином. Кровь забиралась у добровольцев в количестве 5-7 мм<sup>3</sup> из вены стерильно в пробирки с гепарином и в течение 3-4 суток доставлялась в лабораторию г. Новосибирска. Культивирование лимфоцитов проводилось общепринятым макрометодом [3, 4]. Фиксация культур проводилась на 48-м часе культивирования (первое клеточное деление). В подавляющем большинстве

случаев у каждого человека проанализировано в среднем 100 метафаз рутинной окраски. Учитывался весь спектр структурных aberrаций хроматидного и хромосомного типов, принятый в качестве критериев оценки мутагенного воздействия [5]. Так называемые «гэпы» и анеуплоидные клетки не учитывались. Идентификация характера повреждений хромосом и выявление мутаций отдельных кариотипов проведены на дифференциально окрашенных препаратах [6].

Так как тотальный анализ проводился на рутинно окрашенных препаратах, то невозможно было достоверно выявить все стабильные хромосомные перестройки (транслокации, инверсии). Учет такого рода aberrаций, несомненно, очень важен, поскольку эти перестройки не элиминируются со временем и могут передаваться в ряду поколений. Для их выявления требуется более трудоемкий анализ G-окрашенных препаратов либо современные FISH-методы [7]. В перспективе мы планируем исследовать выборочно эффективность выявления всего спектра aberrаций на GTG-препаратах у лиц с высоким и низким уровнями нарушений хромосом.

В настоящее время выполнено значительное количество работ по хромосомному анализу лимфоцитов крови людей, проживающих в зонах радиационного загрязнения или непосредственно подвергавшихся радиационному воздействию при ядерных испытаниях на Семипалатинском полигоне, а также при аварии на Чернобыльской АЭС [8-13]. В этих работах показано достоверное увеличение, по сравнению с контролем, как общего числа хромосомных aberrаций (ХА), так и специфических маркеров радиационного воздействия - колец и дицентриков. В данной работе мы также выделяем нестабильные двуударные хромосомные aberrации (кольца и дицентрики) как биоиндикаторы действия радиации.

Поскольку техногенное воздействие на север Сибири изучено недостаточно, сложно выбрать экологически чистый район и контрольную группу людей (одинаковой этнической принадлежности) для сопоставления с полученными данными. Поэтому в качестве контроля использовались как наши собственные данные по жителям г.Новосибирска, так и общемировые литературные данные, по которым, в зависимости от экологической обстановки и природного радиационного фона, общая частота хромосомных aberrаций (ХА) колеблется в диапазоне 0-1,5%, частота радиационных маркеров (кольца и дицентрики) – 0,05-0,21% [9].

Результаты цитогенетического анализа выявили значительные цитогенетические эффекты в популяции тундровых ненцев: доля индивидуумов с превышением верхней границы контрольного уровня ХА (1,5%) составляет около 76 % у взрослого коренного населения и 34% у детей. Более детальные сведения о результатах цитогенетического анализа в пос. Самбург представлены в табл. 1.

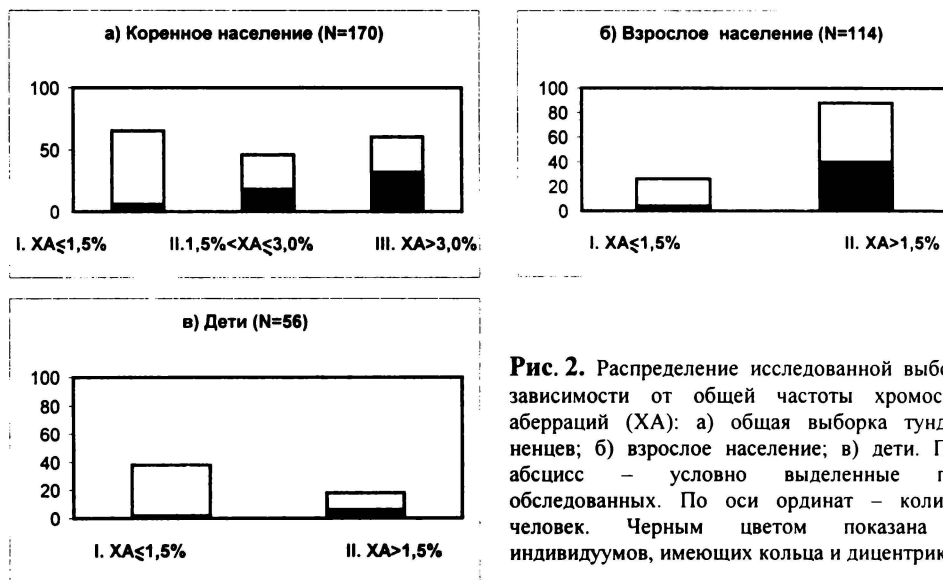
**Таблица 1.** Хромосомные aberrации (ХА) в популяции пос. Самбург

	Число N	Число метафаз	Общее число абerrантных клеток, % (доверит. интервал)	Клетки с кольцами и дицентриками, % (доверит. интервал)
Вся выборка	170	18406	588 3,19% (2,9-3,4%)	83 0,45% (0,36-0,55%)
Взрослое население	114	12310	444 3,61% (3,3-3,9%)	70 0,57% (0,44-0,71%)
Дети	56	6096	144 2,36% (2,0-2,8%)	13 0,21% (0,11-0,34%)

Во всей выборке (N=170) общая частота ХА (3,19%) и частота колец и дицентриков (0,45%) достоверно ( $p < 0,001$ ) превышают верхние границы условно принятой нормы этих показателей (1,5% и 0,1% соответственно). У взрослой части населения эти показатели еще более высоки – 3,61% и 0,57%. В группе детей (N=56) общая частота ХА составила 2,36%, что также достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает контрольный уровень. У 13 из 56 обследованных детей (23% выборки) обнаружены кольца и дицентрики. Средняя частота радиационных маркеров у детей Самбурга составляет 0,21%, что вдвое превышает верхние границы условного контрольного уровня.

Подобные цитогенетические исследования были проведены у детей со множественными пороками развития (МПР) и атипичной желтухой новорожденных (АЖ), проживающих, как и их родители, в Алтайском крае вблизи Семипалатинского

ядерного полигона [8]. Было показано, что общая частота ХА у больных детей с МПР и АЖ составляет 2,8% и 2,7% соответственно, причем до 40% всех аберраций были хромосомного типа (разрывы, обмены, кольца). Таким образом, у детей Самбурга уровень хромосомных аберраций сопоставим с таковым у детей с МПР и АЖ, живущих в зоне радиационного загрязнения на Алтае. Хотя размер обследованной выборки детей сравнительно невелик, полученные данные могут указывать как на вероятность передачи в ряду поколений генетических повреждений, так и на то, что в настоящее время существуют неблагоприятные экологические факторы, влияющие на стабильность хромосомного аппарата клетки.



**Рис. 2.** Распределение исследованной выборки в зависимости от общей частоты хромосомных аберраций (ХА): а) общая выборка тундровых ненцев; б) взрослое население; в) дети. По оси абсцисс – условно выделенные группы обследованных. По оси ординат – количество человек. Черным цветом показана доля индивидуумов, имеющих кольца и дицентрики

Вся изученная выборка (N=170) была разделена на три условные группы в зависимости от уровня общей частоты ХА: I – лица с уровнем ХА ниже контрольного ( $XA \leq 1,5\%$ ); II – лица с умеренным увеличением частоты ХА ( $1,5\% < XA \leq 3\%$ ); III – лица с высоким уровнем частоты ХА ( $XA > 3\%$ ) (рис. 2а). Показано, что только 38 % людей имеют уровень ХА, не превышающий контрольного, у 27% обследованных лиц наблюдается умеренное увеличение частоты ХА, а у 35% уровень ХА, как минимум, вдвое превышает контрольный. Кроме того, число лиц с радиационными маркерами (кольца и дицентрики) в группе I составляет 9%, в группе II – 39% и в группе III- 53% от числа людей в каждой группе соответственно. Таким образом, можно отметить



тенденцию к увеличению числа радиационных маркеров при возрастании общей частоты ХА в обследованных группах.

На рис. 2б и 2в представлены отдельно данные по коренному взрослому населению и детям. Видно, что у детей, по сравнению со взрослыми, результаты обследования выявили некоторую положительную динамику: группа, соответствующая норме, почти вдвое превышает группу лиц с повышенным уровнем хромосомных aberrаций. В связи с этим представляется крайне важным продолжить цитогенетический мониторинг групп детского населения более младшего возраста.

#### *Медицинские исследования в рамках генетико-эпидемиологического скрининга*

Совместно с Областным офтальмологическим диспансером и Тюменским филиалом Института клинической иммунологии СО РАМН (д.м.н. Н.А. Коновалова, д.м.н. Суховой, к.м.н. С.А. Петров), были проведены офтальмологическое и иммунологическое исследования в популяции тундровых ненцев, которые показали, что иммунный статус ненцев имеет определенные особенности, возможно, влияющие на патогенез многих заболеваний на Крайнем Севере [18].

Выяснено, что распространенность ВИДС (вторичных иммунодефицитных состояний) среди тундровых ненцев составляет около 27%, а доля “практически здоровых” – 23%, (у жителей г. Тюмени – 14 и 3% соответственно). С возрастом у тундровых ненцев учащаются хронические воспалительные заболевания.

При сопоставлении результатов цитогенетического изучения лиц с клиническими проявлениями ВИДС с группой “практически здоровых” установлено:

- особенно высока доля лиц с ВИДС в группе людей, у которых при цитогенетическом обследовании не произошло стимулирования к росту лимфоцитов, что может быть свидетельством так называемой “иммунной депрессии” клеток;
- в группе лиц с клиническими проявлениями ВИДС в сравнении с контрольной группой в 1.7 раза выше число хромосомных aberrаций типа колец и дицентриков.

Офтальмологическое обследование 300 человек показало высокую распространенность миопии, составляющую 24,3% у лиц в возрасте от 16 лет и старше и 8,5% у детей 6-10 лет. В группе лиц с признаками иммунной недостаточности и

недостаточности соединительной ткани (сопровождающейся формированием келлоидных рубцов) частота близорукости достигает 59,1%.

Общий анализ периферической крови у 90 случайно выбранных человек показал, что у 17% обследованных наблюдаются максимальные отклонения от региональной нормы, заключающиеся в сниженном содержании гемоглобина, лейкоцитов эозинофилии (не связанной с глистной инвазией), а также в нарушении формы эритроцитов. Нормальные показатели крови имеют 24% обследованных лиц.

Для того чтобы полнее оценить поступление и миграцию радионуклидов в организм коренных жителей и особенно детей были собраны образцы плацент у 80 родивших в 1999-2000 гг. женщин-ненок и (в качестве контроля) у 10 русских женщин Советского района г. Новосибирска.

У жительниц г. Новосибирска радиоцезий в плацентах не обнаружен. Однако практически во всех образцах плацент женщин-ненок регистрируется  $^{137}\text{Cs}$ , содержание которого колеблется от 1 до 27 Бк/кг. В одной пробе грудного молока женщины-ненки содержание  $^{137}\text{Cs}$  оказалось равным 8 Бк/кг. В 7 пробах мочи содержание  $^{137}\text{Cs}$  варьировало от 1 до 12 Бк/кг. Таким образом, зафиксировано современное поступление малых доз радиации в организм матери и ребенка, что может негативно отражаться как на состоянии здоровья и репродуктивной функции самих женщин, так и на здоровье детей.

## II. Оценка радиационной ситуации в регионе

Как известно, территория севера Западной Сибири длительное время загрязнялась техногенными радионуклидами от выпадений радиоактивных веществ, вызванных испытаниями ядерных устройств на полигонах США, СССР, Китая. Известно, что на долю Новоземельского полигона приходится около 94% энерговыделения от всех ядерных взрывов, произведенных в СССР. В летние экспедиционные сезоны 1998-2000 гг. были собраны компоненты биогеоценоза: лесные подстилки, мхи, лишайники, торфа и донные отложения, а также некоторые образцы растительности, служащей пищей для оленей в летние периоды. В северных и южных оленьих стадах района были отобраны пробы оленины – основной пищи тундровых ненцев.  $^{137}\text{Cs}$  определен гамма-спектрометрическим,  $^{90}\text{Sr}$  – бета-радиометрическим методами в Аналитическом центре ОИГМ СО РАН (Новосибирск). Все данные

приводятся в пересчете на воздушно-сухую массу. Исключение составляют лишь образцы различных органов оленей, проанализированные в естественном состоянии.

Проблеме «ягель-олень-человек» посвящено огромное количество работ как в России, так и за рубежом, но они в основном относятся к 1960-70-м годам [19-21]. Современное состояние радиоактивного загрязнения Севера изучено недостаточно, а изучение пищевых цепей практически не проводится [22-25]. Присутствие  $^{137}\text{Cs}$  обнаружено нами во всех точках наблюдения. Его активность, как это видно из табл. 2, в однотипных компонентах биогеоценоза колеблется в широком диапазоне. Несомненно, эти вариации в первую очередь обусловлены неравномерным выпадением радиоактивных осадков, отмечаемым всеми исследователями радиозкологических проблем. Однако и видовой состав растений играет весьма заметную роль. Так, в различных видах лишайников Пуровского района, собранных на площади  $10 \times 10$  м, разброс значений активности  $^{137}\text{Cs}$  составляет 58-144 Бк/кг.

**Таблица 2.** Пределы активности  $^{137}\text{Cs}$  в компонентах биогеоценоза Пуровского района

Компоненты	$^{137}\text{Cs}$ , Бк/кг (среднее значение)
Лесные подстилки	320 (19-610)*
Мхи	89 (2-738)
Лишайники	118 (9-372)
Торфа	130 (60-200)
Донные отложения	59 (33-102)
Грибы белые сушеные	194 (170-219)
Листья ольхи и березы	64
Хвощи	42 (8-76)
Мясо оленя	213 (48-315)
Вяленая оленина	1200
Печень	53 (17-131)
Почки	140 (46-317)
Легкие	54 (30-82)
Сердце	65 (47-99)
Костный мозг	15 (2-38)
Костная ткань	18 (3-57)
Рыба	6 (0-10)
Брусника	7 (2-12)
Клюква	10

\* В скобках указан интервал содержаний

С данными о меньшей загрязненности северных территорий России по сравнению с южными районами не согласуются полученные нами значения активности  $^{137}\text{Cs}$  в лишайниках [24]. Так, в одном и том же виде лишайника *Gladina stellaris* в Пуровском районе обнаружено в среднем 118,2 Бк/кг активности  $^{137}\text{Cs}$ , а на Алтае, регионе, наиболее пострадавшем от испытаний на Семипалатинском полигоне, - 38 Бк/кг. Аналогичное замечание следует отнести к лесным подстилкам – субстрату, на котором произрастают лишайники (320 и 130 Бк/кг соответственно).

Обращает на себя внимание достаточно высокая активность  $^{137}\text{Cs}$  в оленине (табл.2). Конечно, средние значения не достигают предельно допустимых уровней, однако в некоторых пробах содержание радиоцезия превышает ПДК – 250 Бк/кг (СанПиН 2.3.2.560-96), поэтому постоянное употребление в пищу мяса и других органов оленей служит хроническим источником внутреннего облучения тундровых ненцев. А такое значение, как 1200 Бк/кг в одной пробе вяленого мяса, которое составляет значительную часть летнего рациона коренных жителей, должно быть признано чрезвычайно опасным.

В целом оленина из северных стад (пос. Самбург) загрязнена радиоцезием меньше, чем из южных стад Пуровского района, – 88 и 203 Бк/кг соответственно. Для сравнения: в баранине и говядине с Алтая в настоящее время  $^{137}\text{Cs}$  не обнаружен.

Следует отметить и еще одно обстоятельство. В органах молодых оленей  $^{137}\text{Cs}$  накапливается заметнее, чем у старых. Например, в мясе теленка (9 месяцев) обнаружено 256 Бк/кг  $^{137}\text{Cs}$ , а у 6-летнего быка из того же стада - 141 Бк/кг; в печени – 131 и 51 Бк/кг соответственно, в почках – 370 и 141 Бк/кг, в сердце - 43 и 23 Бк/кг. Этот пример не единичен.

Что касается  $^{90}\text{Sr}$ , то его содержание в костной ткани оленя довольно высоко и варьирует в пределах 108-555 Бк/кг, превышая в некоторых пробах предельно допустимые значения (200 Бк/кг).

Таким образом, в результате многолетних комплексных исследований показано, что территория Пуровского района Ямало-Ненецкого АО находится под прессом техногенных воздействий, из которых остаточное радиоактивное загрязнение играет доминирующую роль по сравнению с загрязнением региона тяжелыми металлами и выбросами нефтегазового комплекса [18, 22, 26-28]. Наблюдаются негативные изменения в состоянии генофонда и здоровья коренных жителей Севера – тундровых

ненцев, испытывающих хроническое внутреннее облучение в результате поступления  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  по пищевой цепи «ягель-олень-человек». Однако остается неясным, как эти изменения отразятся на будущих поколениях. Для продолжения генетико-эпидемиологических исследований собрана коллекция образцов крови и ДНК ненцев и создана компьютерная база данных.

Неотложной проблемой в настоящее время является определение доз внутреннего и внешнего облучения коренных жителей Севера. Результаты предварительного ЭПР-анализа зубной эмали ненцев позволяют думать о наличии поглощенных доз радиации, оцениваемых скорее как «малые» [29].

#### Список литературы

1. Осипова Л.П., Посух О.Л., Ивакин Е.А., Крюков Ю.А., Карафет Т.М. Генофонд коренных жителей Самбургской тундры // Генетика. 1996. Т.32. №6. С.830-836.
2. Посух О.Л., Осипова Л.П., Крюков Ю.А., Ивакин Е.А. Генетико-демографический анализ популяций коренных жителей Самбургской тундры // Генетика. 1996. Т.32. № 6. С.822-829.
3. Бочков Н.П., Демин Ю.С., Лучник Н.В. Классификация и методы учета хромосомных нарушений в соматических клетках // Генетика. 1972. Т.8. № 5. С.133-141.
4. Moorhead P.S., Howell P.C., Mellman W.J. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood // Exp. Cell Res. 1960. V.20. P.613-616.
5. Cao S., Deng Z., Zhen Z., Li Y., Yu C. Lymphocyte chromosome aberrations in personnel occupationally exposed to low levels of radiation// Health Phys. 1981. V.41. P.586.
6. Seabright M.A. Rapid banding technique for human chromosomes // Lancet. 1971. V.2. P.971-972.
7. Пилинская М.А., Шеметун Е.В., Шеметун А.М. Радиоиндуцированные цитогенетические маркеры, обнаруженные через 8 лет после аварии на ЧАЭС при различных способах анализа препаратов метафазных хромосом у лиц, перенесших острую лучевую болезнь // Цитология и генетика. 1995. Т.29. №5. С.3-11.
8. Матвеева В.Г., Саблина О.В., Еремина В.Р., Билтуева Л.С., Рогачева М.Б., Графодатский А.С. Цитогенетика врожденной патологии у населения Алтая в

- зонах радиационного загрязнения// Генетические эффекты антропогенных факторов среды. Новосибирск, 1993. Вып. 1. С.5-7.
9. Бочков Н.П. Аналитический обзор цитогенетических исследований после Чернобыльской аварии // Вестник РАМН. 1993. № 6. С.51-55.
  10. Пилинская М.А., Шеметун А.М., Дыбский С.С., Редько Д.В., Еремеева М.Н. Цитогенетический эффект в лимфоцитах периферической крови как индикатор действия на человека факторов Чернобыльской аварии // Радиобиология. 1992. Т.32. С.632-639.
  11. Шевченко В.А., Сусков И.И., Снигирева Г.П., Елисова Т.В., Семов А.Б. Генетический статус населения, подвергшегося воздействию ядерных испытаний // Вестник научной программы «Семипалатинский полигон». 1994. №3. С.5-33.
  12. Шевченко В.А., Снигирева Г.П., Елисова Т.В., Новицкая Н.Н., Акаева Э.А., Иофа Э.Л., Нилова И.Н., Хазинс Е.Д. Цитогенетическое обследование жителей с. Муслумово //Хроническое радиационное воздействие: возможности биологической индикации. 2000. С. 120.
  13. Слозина Н., Неронова Е., Харченко Т., Никифоров А. Ретроспективная биоиндикация действия малых доз ионизирующих излучений //Хроническое радиационное воздействие: возможности биологической индикации. Челябинск, 14-16 марта, 2000. С. 117.
  14. Pohl-Ruling J. Chromosome aberrations of blood lymphocytes induced by low-level doses of ionizing radiation// Adv. Mutat. Res. 1990. No 2. P.155-190.
  15. Бочков Н.П. Хромосомы и облучение. М.: Наука, 1971. 154 с.
  16. Бочков Н.П., Кулешов Н.П., Журков В.С. Генетические последствия загрязнения окружающей среды. М.: Наука, 1977.
  17. Захаров А.С., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. // Хромосомы человека. М.: Медицина, 1982. С.195-197.
  18. Osipova L.P., Posukh O.L., Koutzenogii K.P., Sukhorukov F.V., Matveeva V.G., Grafodatskii A.S., Konovalova N.A., Sukhovey Y.G., Petrov S.A., Lefranc G., Lefranc M.-P. Epidemiological studies for the assessment of risks from environmental radiation on Tundra Nentsi population // NATO Science Series. Series 2: Environmental Security. Fundamentals for the assessment of risks from environmental radiation /Ed. C. Baum Stark-Khan et al. 1999. V. 55. P.35-42.

19. Liden K.  $^{137}\text{Cs}$  burdens in Swedish Laplanders and reindeer// Acta Radiolog. 1961. No 56. P.64-65.
20. Нижников А.И., Невструева М.А., Рамзаев П.В. и др.  $^{137}\text{Cs}$  в цепочке лишайник-олень-человек на Крайнем Севере СССР (1962-1968 гг.). М.: Атомиздат, 1969. 16 с.
21. Моисеев А.А., Рамзаев П.В.  $^{137}\text{Cs}$  в биосфере. М.: Атомиздат, 1975. 182 с.
22. Осипова Л.П., Посух О.Л., Матвеева В.Г., Пономарева А.В., Сухоруков Ф.В., Щербов Б.Л., Страховенко В.Д., Куценогий К.П., Рапута Ф.В., Смоляков Б.С., Ривин Г.С., Климова Е.Г. Комплексная оценка влияния техногенных воздействий на генофонд и биологическое здоровье человека (на примере тундровых ненцев) // Интеграционные программы фундаментальных исследований. Новосибирск: СО РАН, 1998. С.327-342.
23. Любашевский Н.М., Старченко В.И., Баюнов М.И. и др. Радиоактивное загрязнение полуострова Ямал и оценка радиоактивной опасности для населения // Экология. 1993. № 4. С. 39-45.
24. Щербов Б.Л., Страховенко В.Д., Маликова И.Н., Осипова Л.П., Степин А.С. Радиоцезий в пищевых цепях коренного населения юга и севера Западной Сибири (сравнительный анализ)// Материалы международной научно-практической конференции. Семипалатинск, 2000. С. 283-284.
25. Щербов Б.Л., Страховенко В.Д., Макарова И.В., Степин А.С., Осипова Л.П. Современный уровень  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в пищевых цепях тундровых ненцев и селькупов. VIII Международный экологический симпозиум «Урал атомный, Урал промышленный»: Тезисы докладов. Екатеринбург, 2000. С.308-311.
26. Osipova L.P., Posukh O.L., Sukhorukov F.V., Shcherbov B.L., Kutzenogii K.P., Ponomareva A.V., Matveeva V.G. Comprehensive assessment of tehnogenic effects on the gene pool and biological status of the Tundra Nentsi, aboriginal northerners (Purovsky Rayon, Tyumen Region)//Abstr. to the First Russian SETAC Symposium on Risk Assessment for Environmental Contamination, Sankt-Peterburg, 14-17 June, 1998. P.165-166.
27. Osipova L.P., Posukh O.L., Ponomareva A.V., Matveeva V.G., Shcherbov B.L., Strakhovenko V.D., Sukhorukov F.V. The Tundra Nentsy: health and environmental radiation on the territory they inhabit // Proceedings of the 5th International Symposium

on Geochemistry of the Earth's Surface /Ed. Hallidor Armannsson, Reykjavik, Iceland, 16-20 August, 1999. P.215-218.

28. Osipova L., Ponomaryova A., Posukh O. et al. Medical and Genetical Studies on a Tundra Nentsy Population: The Environmental Radiation Loading. ICCH 11th Millennium Congress. Eleventh International Congress on Circumpolar Health. Abstr. Harstad, Norway, June 4-9. P. 27.
29. Osipova L.P., Ponomareva A.V., Shcherbov B.L., Finin V.S., Strakhovenko V.D. Impact of Irradiation on the Tundra Nentsy Population in Purovsk District of YNAO// Intern. conf. "Modern Problems of Radiobiology, Radioecology and Evolution", dedicated to centenary of N.W.Timofeeff-Ressovsky, September 6-9, Dubna, 2000. Abstracts. Dubna: JINR, 2000. P.140.



# CHROMOSOME ABERRATION ANALYSIS IN PERSONS LIVING IN THE VICINITY OF THE NUCLEAR POWER PLANT KRÜMMEL IN NORTHERN GERMANY

*I. Schmitz-Feuerhake, B. Dannheim, A. Heimers, H. Schröder*

University of Bremen, Department of Physics, P.O. Box 330440, 28334 Bremen, Germany

## **Abstract**

Exceptional elevation of children's leukaemia which appeared 5 years after the 1983 startup of the Krümmel nuclear power plant, accompanied by a significant increase of adult leukaemia cases, led to investigations of radiation exposures of the population living near the plant. The rate of dicentric chromosomes in peripheral blood lymphocytes of 12 relatives of children with leukaemia and in 14 other inhabitants near the plant was significantly elevated and indicated ongoing exposures over the years of operation. These findings led to the conclusion that chronic reactor leakages had occurred. This was supported by the identification of man-made radioactivity in air, rainwater, soil, and vegetation by the environmental monitoring program. Calculation of the corresponding source terms shows that the emissions must have been well above authorized annual limits.

The chromosome studies have also shown a significant overdispersion of dicentric chromosomes in the affected cells which is an indicator of exposure by high LET radiation. Alpha emitters are not controlled specifically by routine monitoring in the environment. We therefore looked for transuranic contaminations. Samples of house dust taken from attics in the proximity of the plant were analysed by gamma and alpha spectroscopy. They showed elevated amounts of Am-241 and Pu isotopes including high levels of Pu-241 which are to be explained neither by fallout of the former atomic bomb tests nor by Chernobyl contaminations.

## **Introduction**

Biological dosimetry by chromosome aberrations using the dicentric chromosomes in peripheral lymphocytes as an indicator for radiation has been now for several decades of years. It continues to be the most sensitive method up to now although these aberrations are

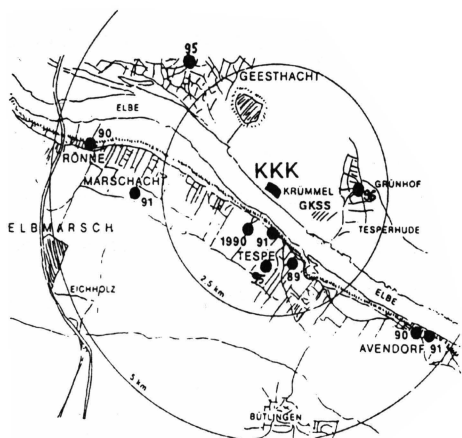
unstable and do not allow a quantitative dose estimate in the case of unknown exposure time in the past or in the case of chronic exposure.

The advantage of the instability is, however, that the background rate of dicentric chromosomes in adults does not significantly increase with age. The background frequency is rather low and certainly determined mainly by the background radiation, and therefore the range of sensitivity for additional exposures starts not far above background doses [1] - not in individual cases but for population exposures. Dicentric chromosomes and centric rings (which are also considered in the analysis but are very rare events after low-dose exposure) are highly radiation-specific, only few chemicals can produce them, as, for example, Bleomycin [1]. In general, the application of such substances can be stated on request. Two kinds of information can be gained by dicentric chromosome analysis also in the case of unknown exposure time: 1) if there has been an exposure above the background level and in which order of magnitude as a minimum value, 2) if there has been a relevant contribution of high LET radiation as could be expected with incorporated radioactivity including alpha-emitters or originated by neutrons, as, e.g., in flight personnel [2]. While the distribution of dicentric chromosomes in the cells for low LET low-dose irradiation is strongly Poissonian, this pattern looks otherwise for high LET irradiation showing overdispersion that means often 2 or more dicentric chromosomes per cell.

The method was applied in order to answer the question if a radiation exposure could have been causative for a leukaemia cluster in Germany observed in the proximity of 2 nuclear establishments. Figure 1 shows the small community of „Elbmarsch“ at the river Elbe, not far from the city of Hamburg (about 35 km). The village is opposed by a nuclear power plant - a boiling water reactor of 1300 MW (KKK) - and a former nuclear research center (GKSS) running 2 research reactors since the 60s. Five years after the start-up of the great plant several children began suffering from blood diseases [3,4]. One case of aplastic anaemia occurred in 1989, then 5 leukaemias in 1990 and 1991 and later on 3 more cases in 1995 and 1996, also at the other side of the river, see Fig.1 and Table 1.

The elevation of childhood leukaemia in the 5 km-region between 1989 and 1997 is about 6-fold compared to German rates, and while a cluster analysis for leukaemia done by the German Registry for Cancers in Childhood showed that clustering is a very rare event in

Germany [5], this one appeared to be exceptional and the most significant elevation since 1980 (when the registry started) [6].



**Figure 1.**

Map of the area around the Krümmel nuclear power plant (KKK). Black circles indicate homes of leukaemia and aplastic anaemia cases with year of diagnosis since 1982. Circles show the distance to KKK. The second nuclear establishment in that region is called GKSS (Gesellschaft für Kern-energieverwertung in Schiffbau und Schifffahrt)

**Table 1.** Cases of leukaemia and aplastic anaemia observed in a 5 km radius of the Krümmel nuclear power plant

Case no.	Month and year born	Sex	Disease	Date of diagnosis	Age at diagnosis
1	9/1982	F	AA	12/1989	7
2	8/1986	F	ALL	2/1990	3.5
3	2/1981	M	ALL	3/1990	9
4	3/1981	M	AML	4/1990	9
5	3/1989	F	ALL	1/1991	1.8
6	1970	M	AML	4/1991	21
7	9/1988	M	ALL	5/1991	2.7
8	?	M	ALL	1994	?
9	ca. 1991	M	ALL	1995	4
10	1985	M	ALL	6/1995	10
11	1993	M	ALL	6/1996	3

Abbreviations: ? - not known; AA - aplastic anaemia; ALL - acute lymphatic leukaemia; AML - acute myeloid leukaemia; F - female, M - male

The suspicion that radioactivity was the cause or contributing to the effect was supported by the fact that 9 leukaemia children were very young at the time of diagnosis - all below 11 years and 5 of them below the age of 5 (Table 1). Furthermore most of them were boys corresponding to the experience in the Japanese A-bomb survivors where highest incidences of malignancies were observed among males.

In the first period after the detection of the leukaemias in the Elbmarsch region there was no idea what could have happened with the nuclear plants, because the supervising ministry attested undisturbed operation, and no unpermitted emission was known. We therefore proposed to apply biological dosimetry in order to investigate the state of exposure. First we studied relatives of the leukaemia children.

### **Investigation of dicentric chromosome aberrations**

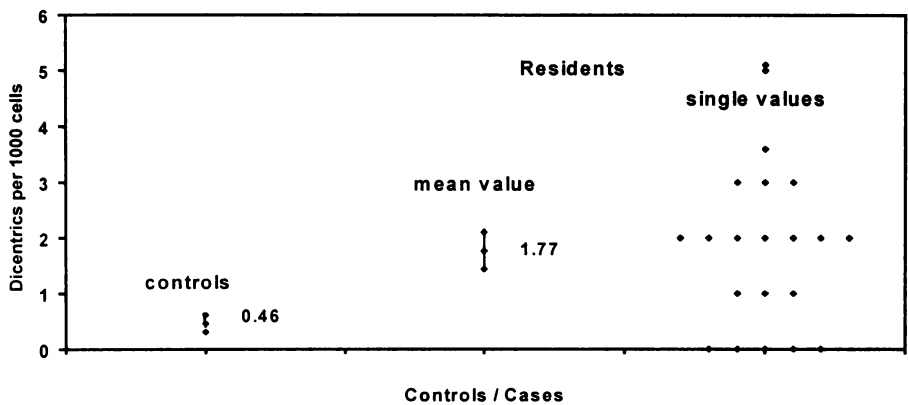
The subjects were selected after having completed a detailed questionnaire. Exclusion criteria were occupational exposure, medical irradiation, exposure to chemical mutagenes, and heavy smoking. 5 ml of venous blood was taken for cell preparation. Lymphocyte cultures and slide preparations were made according to standard methods [7]. Collection of metaphases on the slides was facilitated by a semiautomatic computerized system that included data management. In general, 1000 metaphases were investigated per person for chromosome aberrations. Only first-division metaphases with 46 centromeres were analysed.

The first result was obtained 1992 in 5 brothers or sisters of leukaemia children. They showed a mean frequency of 0.8 dicentrics in 1000 cells. Unfortunately, at that time, the background frequency for children was not known. After this gap of knowledge was closed we could state some years later that this result means an 8-fold significant elevation. But because of the instability of this aberration type, which we supposed to be most effective in children because of their growth, we decided to investigate adults.

Seven of them were parents of leukaemia children and also the other volunteers were living within 5 km distance from the nuclear plant. The results in 21 adults are shown in Fig.2, an about 4-fold highly significant elevation of dicentric chromosomes in the study population was found. The first conclusion therefore was that a relevant exposure by ionizing radiation

had occurred. The second result was that there must be a contribution of high LET radiation, which would mean  $\alpha$ -emitters in this case, because we found an overdispersion in the distribution of dicentric chromosomes (Table 2). There was a deviation from the Poisson distribution (the expected values for a Poisson distribution are shown in Table 2 in the second line), including one multiaberrant cell with 6 dicentric chromosomes. The statistical analysis shows that the deviation remains significant even if the multiaberrant cell is excluded [8].

Furthermore we deduced that the exposure must have occurred somehow continuously, because the persons investigated had settled in Elbmarsch before and after 1986, and both groups showed similar frequencies of dicentric chromosomes.



**Figure 2.** Yield of dicentric chromosomes in 21 adults of Elbmarsch living near the nuclear plants (within 5 km)

**Table 2.** Intercellular distribution of dicentric chromosomes in Elbmarsch inhabitants

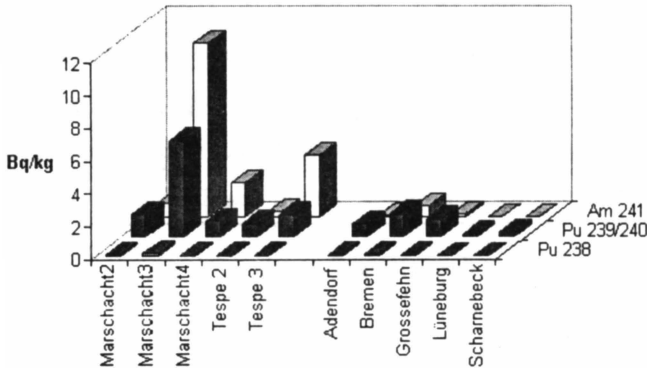
		No. of dicentric chromosomes per cell						
		0	1	2	3	4	5	6
Incl. multi-aberrant cell	observed	18341	26	4	0	0	0	1
	expected	18332	39.91	0.04	0	0	0	0
Excl. multi-aberrant cell	observed	18341	26	4	0	0	0	0
	expected	18337	33.94	0.03	0	0	0	0

The chromosome investigation in adults was financed by a citizen's initiative of that region because we got very soon in conflict to the supervising ministry. In the meantime we had also detected elevated environmental radioactivity in that region.

### Environmental radioactivity

Elevated concentrations of tritium and other  $\beta$ -emitters were found by own investigations in trees [4], furthermore fission and neutron activation products were detected in the official environmental monitoring program for the nuclear plants. Cs 137 in rainwater was found to be continuously released in the main wind direction, and man-made radioactivity in air was also elevated. All these measured contaminations were in discrepancy to the permitted emissions.

Figure 3. Alpha-emitting transuranic elements in attic dust  
left side: locations near nuclear power plant      right side: controls



Alpha-emitting nuclides are not routinely monitored specifically in environmental media. Because of the findings in the chromosome study, old attic dust from roofs of selected houses in the community of Elbmarsch was analysed for relics of alpha-emitters. Figure 3 shows the results of investigations which took place in 1999. Some of the houses show contaminations by transuranic elements much above the level of normal background by the former atomic bomb testing. (The contribution of the Chernobyl accident by Americium and Plutonium in Germany was negligible.)

## Conclusion

Ionizing radiation was the only risk factor for leukaemia identified in the region of Elbmarsch in the proximity of two nuclear establishments. A relevant exposure to radioactivity is proved by the chromosome aberration analysis. For scientific reasons it would be desirable, of course, to estimate the dose-relationship in this population. From the results of all investigations that had been carried out it is deduced that the main radioactivity that might be responsible for the induction of the malignancies was delivered about 15 years ago and its whole impact is therefore not measurable today.

It would be also desirable to apply Fluorescence in situ hybridization to estimate the dose by analysing stable aberrations, i.e. translocations. But this method is also showing the limits of biological dosimetry: We suppose here that the bone-seeking  $\beta$ -emitter Sr-90 and some transuranic  $\alpha$ -emitters had been relevant contributors to the leukaemia cases in Elbmarsch, but the dose-response for the bone marrow and the other compartments of the body in relation to the yield of chromosome aberrations is not known in case of incorporated radioactivity.

## References

1. Hoffmann W., Schmitz-Feuerhake I. How radiation-specific is the dicentric assay? // J. Exposure Analysis Environ. Epidemiol. 1999. V. 2. P. 113-33.
2. Heimers A. Chromosome aberrations in Concorde pilots// Mutation Research. 2000. V. 467. P. 169-176.
3. Hoffmann W., Schmitz-Feuerhake I., Dieckmann Ha., Dieckmann He. A cluster of childhood leukemia near a nuclear reactor in Northern Germany // Archives Environ. Health. 1997. V. 52. P. 275-280.
4. Schmitz-Feuerhake I., Dannheim B., Heimers A., Oberheitmann B., Schröder H., Ziggel H. Leukaemia in the proximity of a German boiling water nuclear reactor: evidence of population exposure by chromosome studies and environmental radioactivity // Environ. Health Persp. 1997. V. 105, Suppl. 6. P. 1499-1504.
5. Westermeier T., Michaelis J. Applicability of the Poisson distribution to model the data of the German Children's Cancer Registry // Radiat. Environ. Biophys. 1995. V. 34. P. 7-11.

6. Kaletsch U., Haaf G., Kaatsch P., Krummenauer F., Meinert R., Miesner A., Michaelis J. Fallkontrollstudie zu den Ursachen von Leukämien bei Kindern in Niedersachsen // Technical Report. Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz. 1995.
7. Heimers A., Schröder H., Lengfelder E., Schmitz-Feuerhake I. Chromosome aberration analysis in aircrew members // Radiat. Prot. Dos. 1995. V. 60. P. 171-175.
8. Edwards A.A., Lloyd D.C., Purrot J. Radiation induced chromosome aberrations and the Poisson distribution // Radiat. Environ. Biophys. 1979. V. 16. P. 89-100.



# РАДИОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ У ПОТОМКОВ ОБЛУЧЕННЫХ КЛЕТОК

*Г.И.Лавренчук, Я.И.Серкиз, Т.Н.Дудченко, И.Ю.Ряполова*

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины, Киев

Значительное количество публикаций, которые появились в последние 10 лет, свидетельствуют, что малые и надфоновые дозы ионизирующей радиации вызывают в клетках повреждения, которые могут проявляться не только сразу после облучения, но и через много поколений клеток. Решение этих вопросов, в первую очередь, связано с пониманием механизмов действия малых доз и низких уровней радиации, а также необходимо для анализа и оценки последствий различных аварийных ситуаций, в частности Чернобыльской.

Авторы многих работ [1-3] предполагают, что отдаленные клеточные реакции связаны с нестабильностью генома, возникающей у потомков облученных клеток. Она проявляется в широком спектре эффектов: в повышенной отдаленной гибели клеток и одноклеточных организмов [3,4], увеличении частоты мутаций и повышенной клеточной трансформации [5], увеличении нестабильных хромосомных aberrаций [6], количества сестринских хроматидных обменов и клеток с микроядрами [1], в возрастании чувствительности к дополнительному облучению [2] и отсутствии адаптивного ответа [1,4].

Целью настоящего исследования было изучение радиогенных эффектов у потомков клеток, облученных в малой дозе низкоинтенсивным гамма-излучением  $^{137}\text{Cs}$ .

Согласно поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучить жизнеспособность клеток, облученных в 0-генерации гамма-излучением  $^{137}\text{Cs}$  в дозе 10 сГр при мощностях дозы радиации 0,0025 и 0,11 сГр/мин.
2. Оценить радиочувствительность потомков облученных клеток при дополнительном воздействии на них «ударной» дозы радиации величиной 5 Гр.
3. Изучить наличие адаптивного ответа у потомков клеток, облученных в 0-генерации низкоинтенсивным излучением в малой дозе.

4. Изучить изменение структурно-функциональных свойств мембран потомков облученных клеток.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на асинхронной перевивной культуре трансформированных метилхолантеном фибробластов мышей – линия L<sub>929</sub>, находящихся в стадии логарифмического роста, клеточный цикл которых составляет в среднем 24 часа. Клетки культивировали в питательной среде RPMI 1640 при добавлении глутамина, 10 % фетальной телячьей сыворотки и гентамицина.

Облучение клеток гамма-квантами <sup>137</sup>Cs осуществляли в конфлуэнтном состоянии на аппарате ИГУР-1 в дозе 10 сГр при мощности дозы 0,0025 сГр/мин. Затем их в количестве 50 – 100 тыс.кл./мл рассеивали в культуральные флаконы – это был 1-й пассаж после облучения. В дальнейшем культивирование опытных и контрольных культур клеток осуществляли согласно стандартным методам работы с культуральными штаммами. Каждые 5 суток проводили субкультивирование. Всего исследовано 10 пострадиационных пассажей. В каждом пассаже на 2, 3, 4, 5, 6-е сутки из облученных и интактных культур клеток готовили препараты: фиксировали 96° этанолом и окрашивали гематоксилин-эозином.

В каждом пассаже анализировали пролиферативную и митотическую активность клеток, наличие гигантских поликариоцитов, экспрессию мембранных рецепторов к лектинам различной углеводной специфичности, изменение электрического поверхностного заряда, активность ключевого фермента обмена глутатиона – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Радиочувствительность потомков облученных клеток оценивали по кинетике их роста при дополнительном действии ударной дозы радиации (5 Гр) и по наличию в них адаптивного ответа после действия рентгеновского излучения в режиме 0,2 + 9,0 Гр. При обработке полученных экспериментальных данных использовали стандартные методы статистического анализа.

**Результаты исследований и обсуждение.** В результате экспериментальных исследований *in vitro* были получены зависимости выживаемости клеток, облученных в 0-генерации гамма-квантами <sup>137</sup>Cs в дозе 10 сГр с мощностями доз 0.11 и 0,0025 сГр/мин при субкультивировании (рис.1), которые имеют сложный полимодальный вид, причем в первых пассажах выживаемость клеток больше, чем в контроле. Следует отметить также, что она больше в культурах клеток, облученных

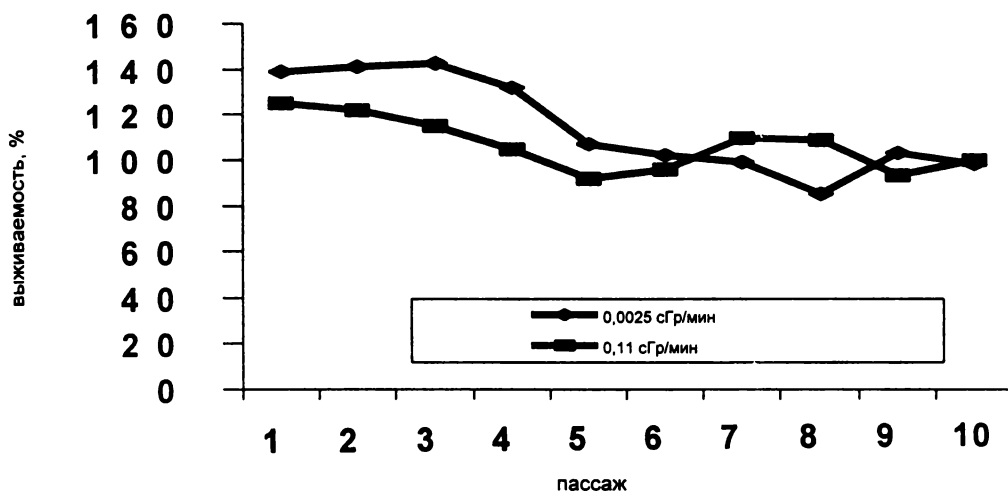


Рис.1. Временная зависимость выживаемости клеток линии L<sub>929</sub> после облучения гамма-квантами <sup>137</sup>Cs в дозе 10 сГр при субкультивировании

меньшей мощностью дозы гамма-квантов – 0,0025 сГр/мин. Анализ кинетики роста L<sub>929</sub>-клеток во втором пассаже (рис.2) показал, что в опытных культурах клеток, по сравнению с контролем, повышена пролиферативная и митотическая активность, в то время как количество поликариоцитов увеличено только в культурах, облученных с мощностью дозы гамма-излучения 0,11 сГр/мин.

В 10-м пассаже (рис.3) жизнеспособность опытных культур снижена, по сравнению с контрольными, но эта разница недостоверна. Индекс гигантских клеток повышенный уже для тех культур клеток, которые в 0-генерации были облучены гамма-квантами <sup>137</sup>Cs с мощностью дозы 0,0025 сГр/мин. Аналогичные результаты были получены нами в 6 пассажах при субкультивировании эмбриональных крысиных фибробластов.

В настоящее время доказано, что повреждение мембран является одним из важнейших факторов в радиационно-индуцированной гибели и трансформации клеток.

Рецепторные свойства и поверхностный электрический заряд играют значительную роль в жизнедеятельности клеток. Многочисленный состав рецепторов плазматических мембран обеспечивает адекватную клеточную реакцию на действие различных агентов окружающей среды. Для изучения структуры и функции клеточных

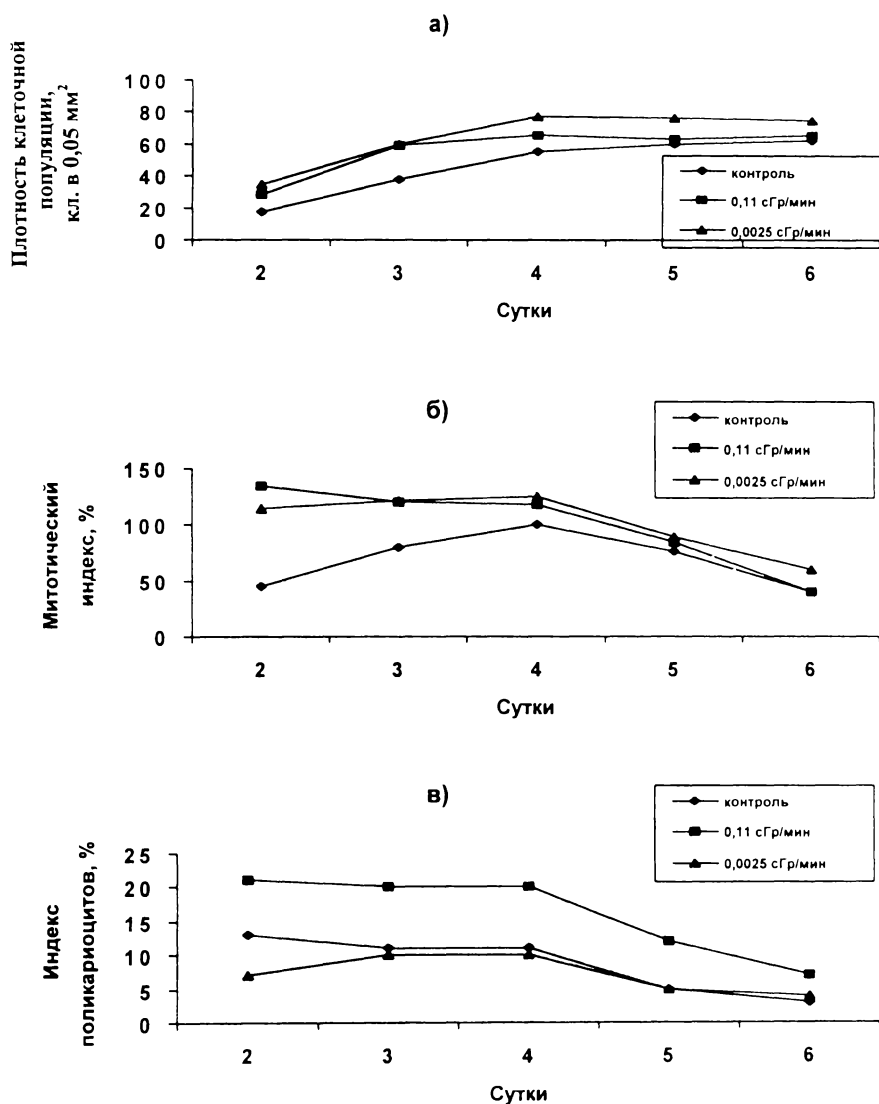


Рис.2. Кинетика роста (а), митотический индекс (б) и количество гигантских клеток (в) в культуре клеток линии L<sub>929</sub> во 2-м пассаже после облучения в 0-генерации в дозе 10 сГр

мембран в последнее время широко используют лектины различной углеводной специфичности. Нами раньше было показано, что гамма-излучение вызывает в клетках линии L<sub>929</sub> дозозависимую экспрессию рецепторов лектинов в ранний пострадиационный период. Результаты настоящих исследований представлены на

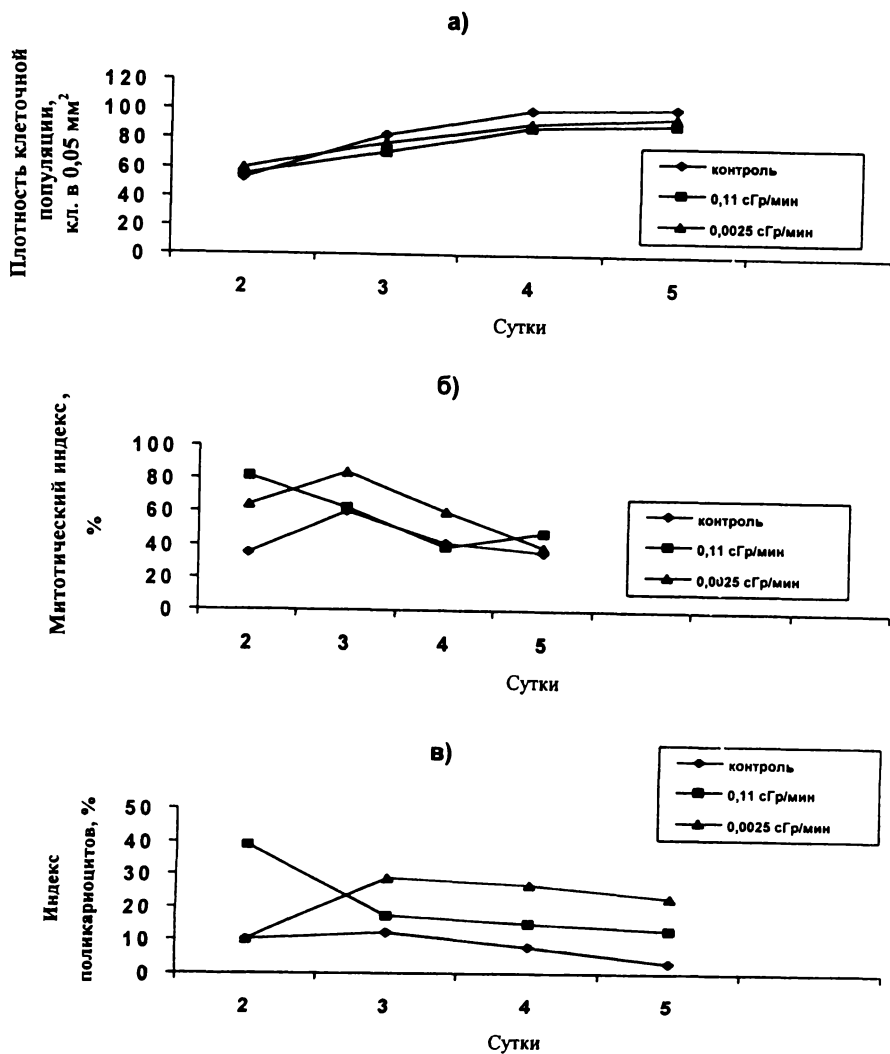


Рис.3. Кинетика роста (а), митотический индекс (б) и количество гигантских клеток (в) в культуре клеток линии L<sub>929</sub> в 10-м пассаже после облучения в 0-генерации в дозе 10 cГр

рис.4. Анализ экспрессии рецепторов лектинов в клетках опытных и контрольных культур при субкультивировании показал, что в случае активации пролиферации наблюдается и активация связывания лектинов рецепторами мембран, и наоборот, ингибированию роста клеточных культур соответствует уменьшение количества лектинсвязывающих клеток. Т.е. при субкультивировании клеток, облученных в 0-генерации гамма-квантами в дозе 10 cГр, на клеточной поверхности тоже происходят изменения, которые сохраняются в 50 пострадиационных генерациях.

Подтверждением этого являются результаты изучения изменения заряда клеточной поверхности (рис.5), который определяли методом разделения клеток в двухфазных водно-полимерных системах декстран-полиэтиленгликоль.

Данный метод заключается в выявлении преимущественного распределения клеток между двумя жидкими фазами. При наличии между фазами разности электрического потенциала свободная энергия клеточной поверхности определяется в основном величиной электрического поверхностного заряда. В наших исследованиях было показано, что он фазно изменяется, причем в противофазе к экспрессии рецепторов лектинов. Величина коэффициента распределения у потомков облученных клеток меньше, чем в контроле, почти в 2 раза во втором и третьем пассажах, увеличивается в 4-м пассаже и практически не отличается от параллельного контроля с 5-го по 10-й пассаж.

Что касается активности поверхностного фермента гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ), то она увеличивается во всех пострadiационных генерациях опытных культур клеток. Увеличение активности мембранно-связанного фермента,

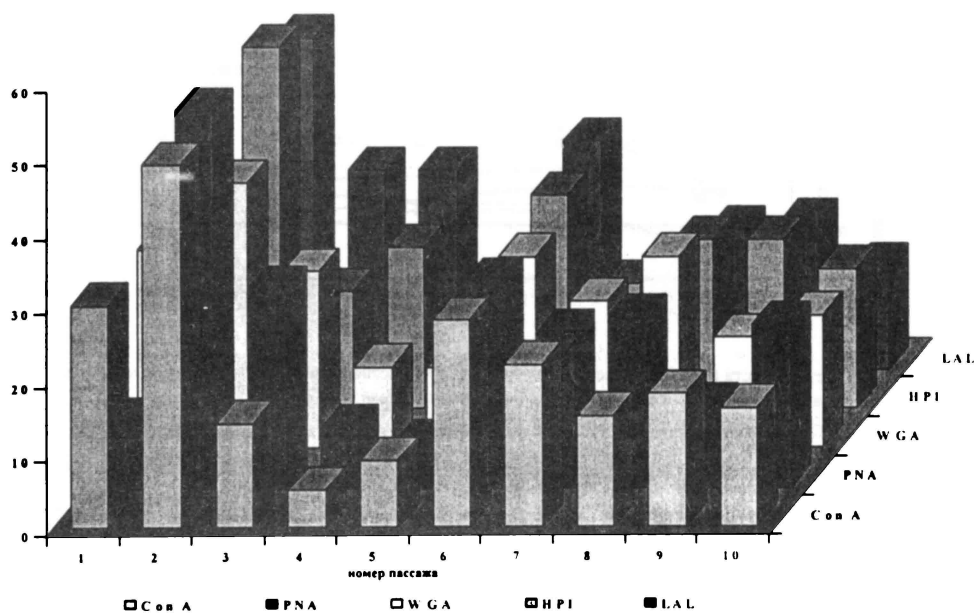


Рис.4. Экспрессия рецепторов лектинов различной углеводной специфичности (%) при субкультивировании клеток, облученных в дозе 10 сГр. По оси ординат – количество клеток

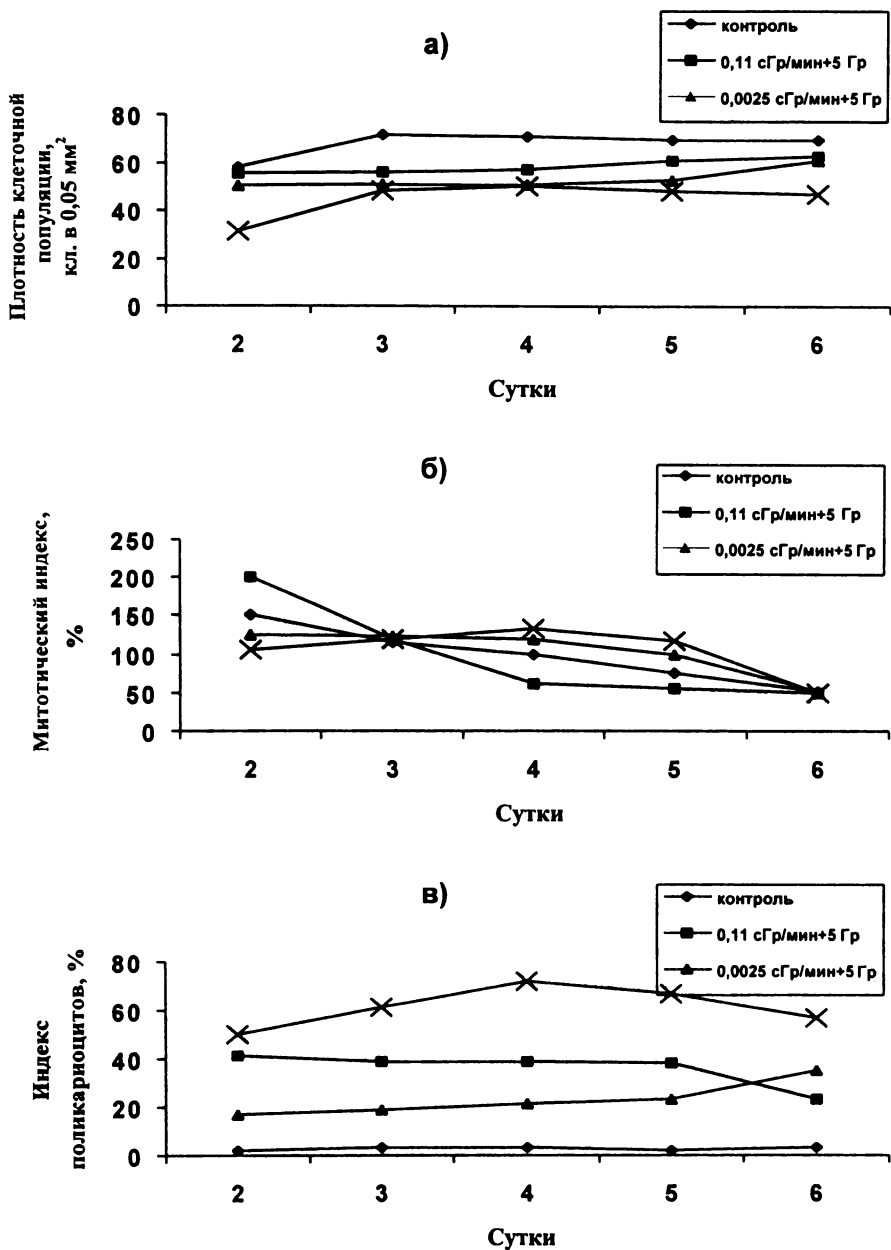


Рис.6. Жизнеспособность потомков облученных клеток: кинетика роста (а), митотическая активность (б), индекс гигантских клеток (в) при дополнительном действии на 45-ю пострадиационную генерацию дозы 5 Гр

который является ключевым в обмене глутатиона, свидетельствует о существенных нарушениях этого обмена у потомков облученных клеток. Согласно литературным данным повышение активности ГГТ наблюдали при химическом канцерогенезе и при рентгеновском облучении крыс [7,8].

Для выявления скрытых изменений, которые не влияют на жизнеспособность потомков облученных клеток, а аккумулируются, клетки интактных и опытных культур облучали в “ударной” дозе 5 Гр, которая в культуре клеток линии L<sub>929</sub> вызывает гибель 70 % клеток. Как видно из рис.6 (а, б, в), гамма-облучение в “ударной” дозе угнетает рост и деление клеточной популяции. Однако кинетика роста потомков облученных клеток отличается и от контроля, и от варианта опыта “контроль + 5 Гр”: для них не определяются фазы роста популяции клеток, прирост клеток в них меньше, чем в контроле. Следует отметить, что выживаемость в монослойных культурах выше у тех потомков клеток, которые были облучены гамма-квантами с мощностью дозы 0,11 сГр/мин, чем с мощностью дозы 0,0025 сГр/мин, но к 6-м суткам культивирования различия в плотности клеточной популяции незначительны, так как скорость размножения клеток после действия низкоинтенсивного излучения больше, чем в варианте с мощностью дозы 0,11 сГр/мин. Следует отметить, что в облученных в 0-генерации культурах клеток, по сравнению с контролем, индекс поликариоцитов повышенный, что косвенно свидетельствует о некоторой нестабильности генома в этих клетках и увеличении гетерогенности клеточной популяции.

Что касается свойств поверхностных мембран клеток, то после дополнительного облучения в дозе 5 Гр наблюдали (табл.1) возрастание экспрессии рецепторов клеток к лектинам, незначительное уменьшение активности ГГТ в облученном контроле и увеличение ее активности в опытных культурах клеток.

**Таблица 1. Экспрессия рецепторов лектинов различной углеводной специфичности у потомков клеток (9-й пассаж) после действия «ударной» дозы 5 Гр**

Варианты опытов	Лектины, % клеток				
	Con A	PNA	WGA	HPL	LAL
<b>Контроль</b>	35	32	48	25	39
<b>Опыт</b>	33	24	35	33	38
<b>Контроль + 5 Гр</b>	57	48	53	45	59
<b>Опыт + 5 Гр</b>	88	69	78	79	87



Мы полагаем, что после действия “ударной” дозы радиации на поверхности клеток происходит топографическая перестройка, вследствие которой мембраны оголяются и улучшается связывание лектинов с их углеводными детерминантами.

Согласно многочисленным литературным данным предварительное облучение клеток в малых дозах повышает при последующем облучении их в высоких дозах выживаемость клеток, уменьшает количество хромосомных aberrаций, мутаций, двунитевых разрывов ДНК [9-13]. Это адаптивный ответ.

Наличие адаптивного ответа у потомков облученных клеток мы изучали в каждом пассаже, дополнительно облучая клетки в фазе стационарного роста рентгеновскими лучами на РУМ-17 (напряжение 180 кВ, ток 10 мА, фильтры 0,5 мм Си + 1 мм Аl, РИП 40 см, мощность экспозиционной дозы 48 Р/мин) в таких вариантах: сначала облучение в адаптирующей дозе 20 сГр, затем в большой дозе 9 Гр, либо только в большой дозе – 9 Гр. Формирование адаптивного ответа оценивали по кинетике роста и, частично, по изменению свойств клеточной поверхности. Из рис. 7 видно, что в необлученных культурах клеток адаптивный ответ наблюдали в течение всех пассажей: выживаемость клеток после облучения в режиме 0,2+9,0 Гр повышается до уровня 45-50 % (после действия 9 Гр уровень выживаемости составляет 10-12 %).

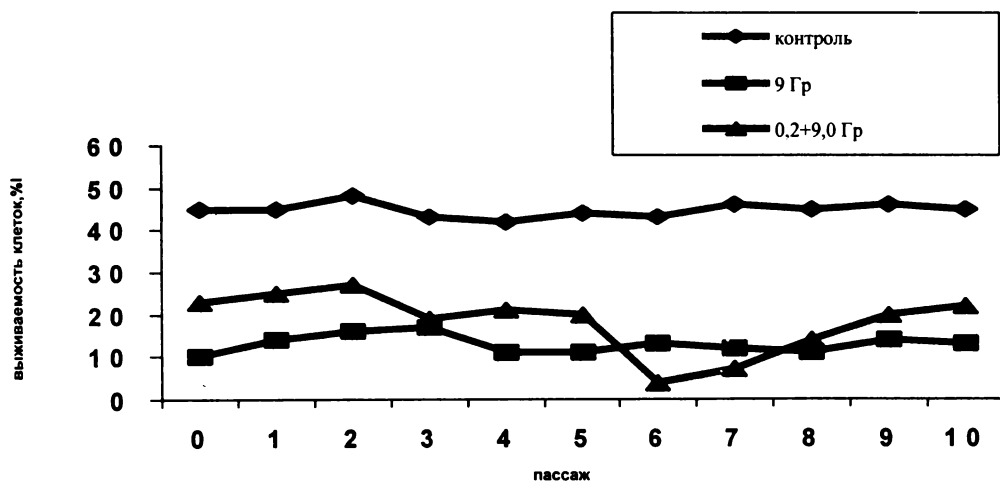


Рис.7. Адаптивный ответ у потомков клеток, облученных в 0-генерации низкоинтенсивным излучением в дозе 10 сГр

Что касается наличия адаптивного ответа в опытных культурах клеток, то он наблюдается не во всех пассажах. Из рисунка видно, что адаптивный ответ четко выражен в 1, 2, 4, 5, 9 и 10-м пассажах, тогда как в 3-м и 8-м его нет, а в 6-м и 7-м пассажах выживаемость клеток даже меньше, чем после облучения в дозе 9 Гр. При исследовании структурно-функциональных свойств клеточных мембран у потомков облученных клеток следует отметить существенное увеличение связывания лектинов рецепторами клеток (табл.2), а также активности ГГТ (табл.3) как после действия радиации в дозе 9 Гр, так и после облучения в адаптирующей дозе.

**Таблица 2. Экспрессия рецепторов лектинов различной углеводной специфичности (адаптивный ответ) у потомков клеток (4-й пассаж), облученных гамма-квантами  $^{137}\text{Cs}$  в дозе 10 сГр**

Варианты опытов	Лектины, % клеток				
	Con A	PNA	WGA	HPL	LAL
Контроль (К)	33	42	28	43	44
Опыт (О)	20	34	22	32	48
К + 9 Гр	57	46	52	48	54
О + 9 Гр	83	67	76	79	81
К 0,2 + 9 Гр	61	58	64	57	62
О 0,2 + 9 Гр	85	76	84	82	89

**Таблица 3. Цитохимическое определение экспрессии гаммаглутамил-транспептидазы (адаптивный ответ) у потомков клеток, облученных гамма-квантами  $^{137}\text{Cs}$  в дозе 10 сГр**

Варианты опытов	Экспрессия ГГТ, % клеток		
	6-й пассаж	7-й пассаж	8-й пассаж
Контроль	70	68	36
Опыт	82	78	47
К + 9 Гр	64	69	54
О + 9 Гр	87	90	72
К 0,2 + 9 Гр	78	77	51
О 0,2 + 9 Гр	87	93	63

По мнению большинства исследователей, адаптивный ответ – универсальная защитная реакция, которая формируется в живых организмах в процессе эволюции. Считают [13], что основным механизмом феномена адаптивного ответа является индукция процессов репарации ДНК. Однако некоторые современные результаты исследований свидетельствуют о том, что длительное действие радиации в малых дозах может приводить не к индукции репарационных процессов, а к их ингибированию [13]. Т.е. возможны и другие механизмы адаптивного ответа.

Таким образом, по различным показателям жизнеспособности клеток *in vitro*, а также по изменению структурно-функциональных свойств мембран мы получили чередование фаз стимуляции и ингибирования при облучении клеток низкоинтенсивным ионизирующим излучением. Похожая фазность для репопуляционных процессов была получена на различных живых системах для низкоинтенсивных излучений и для эффектов сверхмалых концентраций биологически активных веществ.

До настоящего времени дискутируются концепции биологического действия малых доз ионизирующей радиации. Представлениям беспороговости отрицательных эффектов облучения противопоставляется точка зрения, согласно которой повышение до некоторой границы радиационных уровней оказывает положительное влияние на биологические объекты. Мы согласны с мнением большинства исследователей, что вопросы о направленности эффектов малых доз радиации нельзя рассматривать, не учитывая понятий гомеостаза. В ответ на действие радиации иницируются механизмы адаптивных реакций, которые переводят клетки на другой, метастабильный уровень метаболизма и включают компенсаторно-восстановительные процессы, что позволяет клеткам выживать в новых, измененных условиях.

### **Выводы**

1. Малые дозы и низкие интенсивности ионизирующего излучения вызывают в клетках *in vitro* изменения, которые могут реализовываться не сразу после облучения, а через много поколений клеток.
2. Повышение жизнеспособности потомков облученных клеток при дополнительном воздействии «ударной» дозы радиации, а также наличие у них адаптивного ответа

свидетельствуют о компенсаторно-восстановительных процессах в клеточной популяции.

3. Фазные изменения структурно-функциональных свойств мембран потомков облученных в 0-генерации клеток указывают на наличие активных перестроек клеточной поверхности, которые важны для их дальнейшей жизнедеятельности.

### **Список литературы**

1. Пелевина И.И., Готлиб В.Я., Кудряшова О.В., Серебряный А.М., Афанасьев Г.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т.36. Вып.4. С.546-560.
2. Черникова С.Б., Готлиб В.Я., Пелевина И.И. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т.33. Вып.1 (4). С.536-560.
3. Бычковская И.Б. Проблемы отдаленной радиационной гибели клеток. М.: Энергоатомиздат, 1985. 159 с.
4. Готлиб В.Я., Серебряный А.М., Черникова С.Б., Кудряшова О.В., Пелевина И.И. // Цитология. 1996. Т.38. № 9. С.974-982.
5. Littl J.B., Gorgojo L., Vetrovs H. // Int. J. Oncol. Biol. Phys. 1990. V.19. P.1425-1429.
6. Готлиб В.Я., Пелевина И.И., Конопля Е.Ф., Альферович А.А., Конрадов А.А. // Радиобиология. 1991. Т. 31. №3. С.318-325.
7. Винарчук М.П., Бикорез А.И. // Экспериментальная онкология. 1984. №1. С.11-16.
8. Рева А.Д. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т.3. №6. С.869-872.
9. Газиев А.И. // Радиобиология. 1986. Т. 24. Вып. 4. С. 447-452.
10. Филиппович И.В. // Радиобиология. 1991. Т.31. Вып.6. С. 803-815.
11. Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Алешенко А.В., Готлиб В.Я. // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. № 1. С.106-112.
12. Wolff S. // Chin. Med. J. 1994. V.10. № 6. P.425-430.
13. Ibuki Iuko, Goto Resuke // Biol. and Pharm. Bull. 1994. V.17. № 8. P.1111-1113.

# ОДНОНИТЕВЫЕ РАЗРЫВЫ ДНК И ДНК-БЕЛКОВЫЕ СШИВКИ В ТИМОЦИТАХ МЫШЕЙ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РЬ И $\gamma$ -ИЗЛУЧЕНИЯ

*А.Н. Осипов<sup>1</sup>, Б.П. Иванник<sup>2</sup>, Н.И. Рябченко<sup>2</sup>, В.Д. Сытин<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Московское государственное предприятие - объединенный эколого-технологический и научно-исследовательский центр по обезвреживанию РАО и охране окружающей среды (МосНПО "Радон")

119121, Москва, 7-й Ростовский пер., 2/14, факс: (095) 248-1941

<sup>2</sup> Медицинский радиологический научный центр РАМН  
249020, Обнинск Калужской обл., ул. Королева, 4

Влияние как  $\gamma$ -излучения, так и соединений свинца на генетические структуры эукариот довольно хорошо изучено. Однако имеющиеся в литературе данные по сочетанному действию этих агентов немногочисленны и противоречивы [1,2].

Цель нашего эксперимента состояла в исследовании сочетанного воздействия данных генотоксических факторов на количество одонитевых разрывов ДНК (ОР) и ДНК-белковых сшивок (ДБС) в тимocyтах мышей. Помимо этого подсчитывали общее количество лимфоцитов в тимусе и определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови.

## Материалы и методика

В экспериментах использовали белых беспородных мышей-самцов массой 20-25 г. Облучение животных проводили  $\gamma$ -квантами <sup>60</sup>Со на установке Gammacell-220 (Англия) при мощности дозы 1 Гр/мин. Доза облучения - 1 Гр. Ацетат свинца, растворенный в изотоническом растворе NaCl, в дозе 28 мг Рb<sup>2+</sup> на кг массы тела животных, вводили внутривбрюшинно в объеме 1,0 мл.

Убой животных проводили декапитацией. Выделяли тимус, взвешивали и протирали через нейлоновую сетку, смывая клетки охлажденным до 4°C боратым буфером. Подсчитывали концентрацию клеток.

Количество щелочно-лабильных сайтов и ОР определяли, используя метод контролируемой щелочной денатурации [3]. Согласно этой методике увеличение числа разрывов ДНК оценивается по уменьшению содержания фрагментов двунитовой ДНК после контролируемого щелочного расплетания ДНК анализируемых клеток.

Для определения уровня ДБС использовали методику А. Житкович и М. Коста [4] в модификации А.Н. Осипова и др. [5]. Отбирали по 100 мкл суспензии клеток  $((1-2) \cdot 10^7$  клеток/мл) с последующим добавлением 0,5 мл лизирующего буфера (0,02 М Tris-HCl - буфер, pH 7,5, содержащий 2% Ds-Na, 0,01 М ЭДТА и 1мМ фенилметилсульфонилфторида). На данном этапе пробы замораживали и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение одних суток. Содержание ДНК определяли с использованием реактива Hoechst 33258 на флуорометрическом анализаторе FL-2110 фирмы "Solar" (Беларусь). Количество ДБС прямо пропорционально отношению количества ДНК в осадке к общему количеству ДНК в пробе.

Концентрацию МДА в сыворотке крови определяли общепринятым спектрофотометрическим методом по ТБК-тесту. В основе метода лежит реакция 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с такими продуктами СРО, как эндоперекиси, которые при нагревании в кислой среде разлагаются, образуя малоновый диальдегид (МДА). При взаимодействии одной молекулы МДА с двумя молекулами ТБК образуется розовый комплекс. Измерение оптической плотности проводили при длинах волн 535 и 590 нм относительно контроля. Содержание МДА определяли по формуле  $C = 0,81 + 106\Delta D$ , где  $\Delta D$  - разность оптических плотностей бутанольного экстракта при 535 и 590 нм.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

На рис. 1. представлены результаты определения ОР. Видно, что через 24 и 48 ч после облучения содержание двунитевой ДНК в тимоцитах уменьшается, что свидетельствует об увеличении количества ОР и, вероятно, является проявлением известной для лимфоидных клеток вторичной пострадиационной деградации ДНК [6]. Воздействие ионов свинца в дозе  $LD_{50/30}$  вызывает уменьшение содержания двунитевой ДНК, близкое к действию  $\gamma$ -излучения в дозе 1 Гр. Особый интерес представляют результаты, полученные при сочетанном воздействии ионов свинца и  $\gamma$ -излучения. Так, содержание двунитевой ДНК в тимоцитах увеличивается по сравнению с раздельным действием этих агентов и приближается к контрольным значениям.

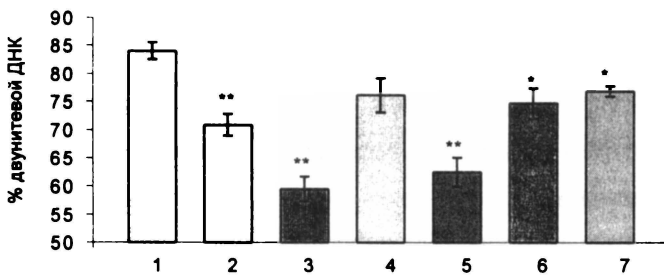


Рис. 1. Содержание двунитовых фрагментов ДНК (в %) в тимocyтах мышей при воздействии ионов свинца и  $\gamma$ -излучения. Вариант опыта: 1 – контроль; 2 – 24 ч после облучения; 3 – 48 ч после облучения; 4 – 24 ч после инъекции раствора; 5 – 48 ч после инъекции раствора ацетата свинца; 6 – облучение через 24 ч после инъекции раствора ацетата свинца; 7 – облучение через 0,5 ч после инъекции раствора ацетата свинца (в случае 6 и 7 исследования проводились через 48 ч после инъекции). \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$  – достоверность различий от контроля (по Стьюденту)

Исследования количества ДБС показали, что через 24 ч после воздействия  $\gamma$ -излучения отмечается увеличение их количества в 2,7 раза по сравнению с контролем (рис. 2). Уменьшение количества ДБС через 48 ч после облучения, вероятно, является следствием активизации протеолитических ферментов. Воздействие ацетата свинца в использованных дозах не приводит к значительному увеличению количества ДБС. При сочетанном воздействии количество ДБС такое же, как и при действии  $\gamma$ -излучения.

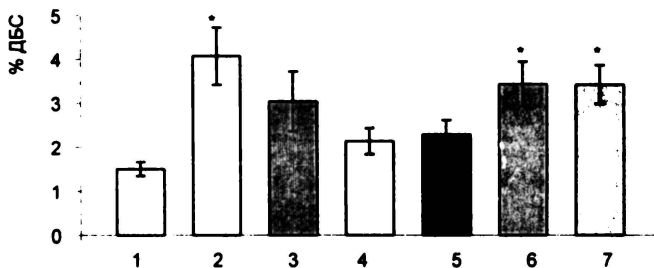


Рис. 2. Содержание ДНК, сшитой с белком (% ДБС), в тимocyтах мышей при воздействии ионов свинца и  $\gamma$ -излучения. Обозначения см. в подписи к рис. 1

Для выяснения механизмов уменьшения количества ОР при сочетанном воздействии мы провели подсчет общего количества тимocyтов в органе и измерили содержание МДА в сыворотке крови.

МДА является одним из конечных продуктов перекисного окисления липидов, и его концентрация в сыворотке крови прямо пропорциональна интенсивности процессов

пероксидации. В том случае если уменьшение количества ОР при сочетанном воздействии связано с уменьшением количества свободных радикалов (за счет усиления синтеза металлотионеинов, увеличения содержания эндогенного глутатиона и т.д.), то, как следствие, должно отмечаться уменьшение концентрации МДА по сравнению с раздельным воздействием.

Результаты определения содержания МДА, а также количество лимфоцитов выделяемых из тимуса, представлены в таблице.

*Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови и количество лимфоцитов, выделяемых из тимуса мышей, подвергнутых воздействию ацетата свинца и  $\gamma$ -излучения*

Вариант опыта	Время после облучения или инъекции солей тяжелых металлов, ч			
	24		48	
	Концентрация МДА, мкМ/л	Число клеток в тимусе ( $\times 10^7$ )	Концентрация МДА, мкМ/л	Число клеток в тимусе ( $\times 10^7$ )
Контроль	30,0 $\pm$ 3,1	20,3 $\pm$ 4,1	30,8 $\pm$ 2,9	21,9 $\pm$ 4,0
$\gamma$ -излучение	36,5 $\pm$ 2,8	7,7 $\pm$ 1,2*	46,1 $\pm$ 3,6*	4,2 $\pm$ 0,8*
Ацетат свинца	35,2 $\pm$ 1,1	13,9 $\pm$ 2,9	39,5 $\pm$ 4,1	7,5 $\pm$ 0,6*
Ацетат свинца + $\gamma$ -излучение через 24 ч	-	-	42,4 $\pm$ 3,2*	3,5 $\pm$ 0,5*
Ацетат свинца + $\gamma$ -излучение через 0,5 ч	-	-	39,3 $\pm$ 5,2	1,3 $\pm$ 0,4*

Примечание: \* $p < 0,05$  – достоверность различий от контроля (по Стьюденту).

Как и следовало ожидать, после воздействия  $\gamma$ -излучения концентрация МДА в сыворотке крови увеличивается и к 48 ч после облучения превышает контрольный уровень в 1,5 раза. Ацетат свинца также приводит к увеличению концентрации МДА, но его действие проявляется более «мягко». В данном случае действие свинца является опосредованным. Свинец блокирует сульфгидрильные группы белков, что приводит к инактивации многих ферментов, в частности каталазы и глутатионпероксидазы, падению уровня восстановленного глутатиона, и инициирует процесс свободно-



радикального окисления с накоплением липидных перекисей [7]. При сочетанном воздействии концентрация МДА в сыворотке крови остается такой же, как и при действии только  $\gamma$ -излучения.

Обращают на себя внимание результаты подсчета общего количества лимфоцитов в тимусе (клеточности). Общеизвестно, что опустошение лимфоидных органов является наиболее быстрой и чувствительной реакцией организма на воздействие различных повреждающих факторов. Как следует из данных, приведенных в таблице, уже через 24 ч после воздействия  $\gamma$ -излучения в дозе 1 Гр происходит резкое уменьшение клеточности. На вторые сутки после воздействия клеточность продолжает уменьшаться. При воздействии ацетата свинца эффект менее выражен. В случае воздействия облучения через 0,5 ч после инъекции раствора ацетата свинца отмечалось усиление эффекта - клеточность падает до 5% от контрольных значений, тогда как при облучении через 24 ч после инъекции этот показатель был почти таким же, как при действии только  $\gamma$ -излучения.

Таким образом, уменьшение количества ОР при сочетанном воздействии ацетата свинца и  $\gamma$ -излучения в примененных дозах обусловлено преимущественно элиминацией тимоцитов с высоким уровнем повреждений генетических структур.

### **Список литературы**

1. Витвицкий В.Н., Бахитова Л.М., Соболева Л.С., Шевченко В.А. // Изв. РАН. Сер. биол. 1996. № 4. С. 495-498.
2. Черников А.В., Фоменко Л.А., Ревина Г.И., Медведев А.И. // Радиационная биология. Радиозэкология. 1998. Т. 38. Вып. 6. С. 787-792.
3. Рябченко Н.И., Проскуряков С.Я., Иванник Б.П. и др. // Радиационная биология. Радиозэкология. 1984. Т.24. Вып. 2. С. 154-157.
4. Zhitkovich A., Costa M. // Carcinogenesis. 1992. V. 13. P. 1485-1489.
5. Осипов А.Н., Григорьев М.В., Сыпин В.Д. и др. // Радиационная биология. Радиозэкология. 2000. Т. 40. Вып. 4. С. 373-377.
6. Рябченко Н.И. Радиация и ДНК. М.: Атомиздат, 1979. 192 с.
7. Рибаров С.Р., Бенев Л.Н., Бенчев И.Г. // Фармакология и токсикология. 1980. Т. 43. Вып. 5. С. 620-662.

РАДИОЭКОЛОГИЯ

RADIOECOLOGY

*G. Desmet*

International Union of Radioecology

Hertevoetweg 12

1982 Zemst, Belgium

### **Introduction and Objectives of Radioecology**

“Radioecology” is an unusual scientific discipline, in that there do not exist radioecologists, but that there exists a research domain with well-defined objectives! These objectives have represented the bedrock during several years for the definition of successive European Commission’s Programme in the field of radioecology, and are now being adopted by the International Union of Radioecology! Which are these objectives of Radioecology?

1. Essential understanding of the behaviour of radionuclides and of ecological dynamics of the contaminated environment.
2. Calculation of dose to man and its distribution to critical groups, to their radiation protection purposes.
3. Development of adequate environmental management systems in case of accidental events.
4. Preserving an acceptable level of economic, socio-cultural, ecological quality of regions to be remediated.

Obviously, these four objectives require a rather specific research approach.

The first objective is aiming at profoundly investigating relevant mechanisms in the behaviour of radionuclides in different compartments of ecosystems and in ecosystems as a whole. Expressions like soil chemistry, speciation and bioavailability find their home here!

The second objective is already laying in the area of application and aims at serving radiation protection purposes, where the calculation and estimation of the dose to Man is the ultimate goal. Databases with environmental contamination levels are giving some relevant input to these ultimate radiation purposes! These databases ought to consider and take stock of the

simple fact that the behaviour of radionuclides however is not related with their physical features, but are only dependent on their specific chemistry. The second objective should ideally consider the research results acquired through the fulfilment of the first objective!

The third objective is a purpose of environmental engineering and management, and a matter of plain application of knowledge, as interdisciplinary as needed, to come to some mitigation of the consequences of a nuclear accident, and a possible rehabilitation of affected areas! This may call upon drastic post-accidental interventions by decision takers and environmental engineers, with in their turn drastic changes in the economy and ecology of the affected area and its environment!

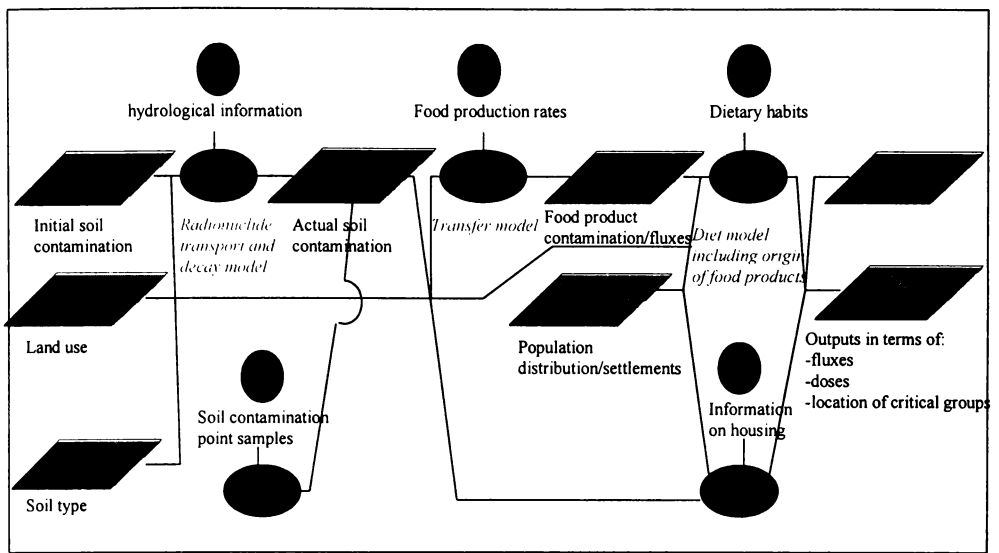
The fourth objective thence springs up, with the warning for careful weighting and reflection of the opportunity of any mitigating measure and its long-term impact on the economy and ecology of the area to be remediated!

Radioecology is for reasons of these multifarious objectives not a straightforward scientific discipline, focused on solely one research area, such as e.g. soil-plant transfer databases! It is rather a home with many rooms, housing a multitude of scientific disciplines, endeavouring through an interdisciplinary attitude to come to an “equilibrated holistic radioecological model”. All of the objectives have known a certain interest and enjoyed some fair and proportional research activities in the era of nuclear energy production, although not always in the necessary balance to assure the emergence of the “equilibrated holistic radioecological model” for dose assessment and environmental management!

Figure 1 summarises a train of radioecological events (1). This scheme is a more or less quantifiable train of events that can lead to a calculation of a dose to Man, and could lead to a Decision Support System in case of a nuclear accidental event. The scheme leans also towards a presentation and linking of “dynamic systems”, being collections of compartments that interact with each other and alter each other with time.

Which are the key factors, or “Operative Parameters” in this figure?

1. Initial soil contamination and actual soil contamination.
2. Hydrological information.
3. Soil type, Land use, Food production, Dietary habits, Population distribution.



**Figure 1: Schematic overview of a train of radioecological events for a dose calculation and for the development of an Environmental Decision Support System**

The next series of key factors are “output” expressions, and the results of the equilibrated application of the operative parameters!

4. Transfer Models.

5. Output in terms of

Fluxes

Doses

Critical groups.

The presented scheme also shows an inclination to “dose distribution to critical groups” as an important parameter, and rules to a certain extent the research approaches preferred by such a scheme. Largely one enters here the venturesome radiation protection debate of dose assessment and whether to lean towards “collective dose” assessment, “individual dose” assessment or to give preference to “dose distribution to critical groups”.

It is worthwhile to have a closer look at topic no.1: Initial soil contamination and actual soil contamination, which will convey to the concept of FLUXES!

That is where “speciation” and “bioavailability” (2) is coming into the picture, or whatever expression one wants to use to identify changes of quantities of “deposited Becquerels” into “chemically and bio-chemically” available quantities!

The role of speciation for bioavailability has not always been fully appreciated and too often incorrectly connected by some scientists to chemical speciation only with, as example, the oxidation state of heavy metals like Plutonium and Americium. Also the fact of the impact of speciation, for instance, on the long-term behaviour of radionuclides and on dose predictions is not always evident to some radiation protectionists, although stepwise it is becoming more acknowledged within the further up user groups of dose and risk assessment.

## **Fluxes**

What are these fluxes then, about which so much has been talked (3,4)!?

Usually radioecological models are based on Transfer Factors, or more correctly Concentration Ratios, giving a momentary picture of the relation between an environmental source of radionuclides and a “receptor” environmental compartment. This is a static approach, not allowing for much flexibility for long-term predictions or for long-term environmental management. Therefore words as “inventory” or “amount” or “Number (N) of radioactive material in a given ecosystem” are being introduced, with “fluxes” meaning the “Change of an Inventory of radiocontaminants in a well-defined time period” for a given ecosystem with a variable Volume. By doing so, radioecological quantifications, dose calculations and risk assessment match seamlessly, as all the physical dimensions fit. It supposes inherently the preferential use of time-dependent transfer factors and functions. It means that for an accurate calculation of a dose to Man in “Sv per annum” ( $\text{Sv}\cdot\text{y}^{-1}$ ) which is a time-dependent expression of an inventory, the whole train of preceding radioecological events should best be expressed using the same physical dimensions. Such Transfer Models are proposed to be of a dynamic nature, containing “kinetic” parameters, which would allow describing “changes” in the environment. They need to be of a dynamic nature if one wants to come to a calculation of Fluxes and Doses, the dimension of fluxes being Bq per annum (t),

and those of Doses being mSv per annum (t). By doing so, Fluxes and Doses have the same dimensions which are thence coherent (5).

Fluxes can be described by the following equation or any similar equation, where the input, the throughput and the output of any matter or energy through an essentially open ecosystem are considered and shown:

$$V_i \frac{dc_i}{dt} = P_i + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^K r_{ji} c_j - x_i \left( \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^K r_{ij} \right) - \xi_i c_i$$

where  $P_i$  represents an “input rate to a compartment”,  $r$  a rate constant and  $\xi_i c_i$  an “output rate from the compartment”(6).

The whole concept is not new at all and has been developed already in the 50s and the 60s even for radioecological purposes and later on (3,4,5,8,9). The “Concentration Ratio” concept does not satisfy the Flux concept requirements, as it does not all or ever take into account any changes in the size of the relevant compartment!

### **Integrated Research of Ecosystems**

Despite the ecological reality, traditionally the ecosystems in radioecology have been subdivided, although understandable, in well-delineated compartments of terrestrial, aquatic and other ecosystems!

This whole construction was always rather artificial and more or less inspired by politico-bureaucratic traditions. The last grand topic of Environmental Management has only really been given full attention when the confrontation came up with the Chernobyl catastrophe and its organisational fracas as well at the political, the administrative and the scientific level in East and West. Besides, the traditional paradigm of thinking of radioecological research in terms of isolated categories of problems has changed into a paradigm of thinking in a “holistic” way, or, in other words, in a paradigm of “integrated research”. This signifies an ecological research taking into account the transboundary reality of ecosystems, where real confining does not exist, but where ecosystems are constantly exchanging their matter and energy fluxes. It also introduces the need of interdisciplinarity, where not only physicists or biologists and others are busy in their own little corner, but where the goals can only be reached by teams that have different skills available in their “scientific house”.

How can all this now be implemented in practice, this integrated research? The following “operative methodologies” have to be dealt with:

Speciation and Bioavailability

Models and Fluxes

Mapping and Geographical Information Systems (GIS).

The combination of these “operative methodologies” and a “but realistic” assessment of the venturesome fate of radionuclides in the environment should allow one to make some reliable, localised predictions of a “Dose to Man and his Environment”, and to localise and optimise the choice of some “environmental engineering and management” where need is most urgent! It signifies that after the identification of “Vulnerable areas” and “Critical Groups” a directed Management Decision could be anticipated. There is still long way to go both at the level of research and on the political level to reach this equilibrated status where reliable science would serve the purpose of intelligent decision making (8)!

Figure 1 illustrates well the beauty of and need for comprehensiveness in radioecological research, engineering and management, showing the intrinsic connections amongst the ecosystems!

There are other advantages beyond the traditional ones of dose calculations and straightforward countermeasures!

The usefulness of the Flux approach is also be illustrated by the endeavour to test the feasibility of biomass-engineering for soil remediation with the aim to calculate the efficiency of phytomanagement practices for removal of radionuclides and metals from soils (10). It demonstrated that, depending on the plant production and the type of radionuclide, it could take several tens or even hundred of years before an ecologically and economically sufficient removal of the pollutant will be realized. The whole exercise demonstrated very elegantly the power of flux calculations to accept or reject a given phytomanagement practice.

### **Environmental Remediation**

The third and fourth Objectives of Radioecology are about the efficiency of countermeasures and remediation and their long-term ecologic and economic effects!



The key parameters in this model are the radiological effectiveness, the monetary costs, the practicability and the acceptability! Behind all this is the underlying presumption that not only the direct cost of any countermeasure operation is to be calculated but equally the so-called “indirect costs” or “externalities”. It means that beyond the calculation of the cost of any direct measure to efficiently avert a dose to Man, also the not directly visible costs are to be accounted for, such as the possible weakening or even deterioration of the ecosystem. It means that any countermeasure should be taken with the necessary care and that not only the radiological reduction of the dose matters, but also the sustainability of the ecosystems and its economic value (11)!

### **The Future of Radioecology**

The above evaluation gave some clues of what was and is going on in radioecology from a point of view of concepts!

What will be the future now for Radioecology in the light of the current societal changes?

Speaking about the future, first of all the impact of the waning of “Chernobyl research” on the future of Radioecology seems rather obvious.

The other important issue is the future of energy production by nuclear fission. In other words, if the situation is such that atomic energy is no longer used for energy production, as intensively as before, is there then still a need for radioecological assessment (12).

Both factors could lead at first glance to a pessimistic vision on the future of radioecology; is there a future for radioecology but beyond the scope of a straightforward connection to nuclear energy production? This connection was the traditional one, and very few efforts have been made in the past to breach this close connection! It has produced though an impressive plethora of databases, concepts and models, which should be safeguarded for the future in one way or another for the protection of Man and the Environment, if need be!

Which are the issues that may create opportunities for radioecology? There is a multitude of them.

1. There has not been a sufficient exploitation of the results of “Chernobyl and comparable accident situations”, neither scientific nor political.

2. There has always been insufficient interaction or transfer of radioecological assets to Risk Assessment, Environmental Dosimetry and “Geosphere” research and management.
3. This period of relative “nuclear” stability should also be used to start testing of the methodologies and models developed recently for more or less accident radioecology, in areas with problems of natural radioactivity. This research area has been rather neglected in the last 10 years, whilst nuclear accidents overshadowed the problems of that area.

A second set of research areas present some other possibilities!

4. A challenge, not being new, although presently with a strong "hype" character, is the one with interest for the effect of radiation on biota. The statement of the ICRP that the Environment is protected when Man is protected still remains indeed a challenge. Apparently, some scientific-political pressure exists to see whether this statement holds under all circumstances. This pressure should however not lead to hastily setting up a methodology, which would be able to predict a dose to the Environment but with no interest for the natural “noise” **in the dynamics of any ecosystem and its biodiversity**. The methodology, on the contrary, ought to be comprehensive and should give credit to all relevant parameters determining this ecosystem dynamics. Even if it appeared that, compared to this natural “noise” or to the effect of any other human or industrial activity, the effect of the radiation on the turnover dynamics of an ecosystem would be negligible, still a fair scientific attitude should be sustained.

Above all, the criteria for an assessment of the effect of radiation on biota cannot have the same dimension as they have for Man. It means that it makes little sense opinion, to calculate an LD<sub>50</sub> for an individual organism. The only sensible target would be to establish an approach, which takes into account the total development (developing towards a climax and possible decline afterwards) of an ecosystem in the ecosphere, and to see when this dynamic development is negatively affected. **This should be done again by comparing this effect with the effects of the totality of human, industrial activities on the ecosystem, and to assess the impact on the quality of the ecosystem in its own rights and on the use for Man of the affected ecosystems!**

5. Another priority to be given is to compare the effect other industrial pollutants would have on the environment with the effect radiation would have.

Never will an area or ecosystem contaminated with radionuclides be free of other pollutants or be not affected by agricultural or industrial use.

A "total risk assessment" cannot be carried out in disregard of this ecological complexity. Radioecology has fully either ignored or neglected this paradigm. It is about time radioecology endeavoured to confront its concepts with this reality, and sought to exchange information with the adjacent environmental sciences, dealing with conventional pollution or with the impact of agricultural and industrial activities on dose and risk to man and his Environment!

In most ecosystems, mixed residual pollution exists coming from excess fertilisation, use of pesticides, from heavy metals, mine tailing, oil spill and others. It has been very salient whilst endeavouring to mitigate the consequences of the Chernobyl and to set up an environmental restoration management structure for affected zones, that hardly any thought was given to the effect of the presence of other soil amendments and pollutants of miscellaneous nature on the behaviour of radionuclides and the restoration management features of these zones. Many measures though were conceived in a mind as if only radionuclides had contaminated the environment, irrespective of any other amendment. The presence of any soil amendment, however, must have an impact on the dynamics of the affected ecosystems, going from ameliorating to deleterious effects on their ecological quality and capacity to transfer radionuclides. The effect of the presence of such complex, mixed pollution on the radionuclide transfer capacity of a contaminated environment has only scarcely been investigated. Their impact on the transfer capacity of the ecosystems has to be assessed.

For radioecologists time seems to have come for uniting the concepts of radioecology with other areas of sciences connected to environmental research (chemoecology). It is obviously essential to continue to complete the general conceptual models of the effects of long-term (chronic) exposures to ionising radiation upon organisms and ecosystems. It is also considered to be very important to address the complex problem of uniting radioecology and chemoecology.

To conclude it would be good to carefully reflect on the above points, to reconsider the possible problem areas which are still open for study, to intensify the connections with other scientific research disciplines and to go for a more open scrutiny of a potential user market wherein environmental engineering is of account.

This is also the era of “Communication and Information Technology” and use should be made of these developments. This is also the era of developments into relatively new scientific approaches in mathematics, physics and biotechnology. Radioecologists should make use of these new assets, because Radioecology is after all just another application of concepts arising in theoretical ecology. Modern theoretical ecology has been at the cutting-edge of developments in the aforementioned new mathematical and physical approaches. Education and Training is part of the job to be done. This is not a new area of research! It is rather a matter of a new attitude and mentality! An Integrated Dose Assessment will never be reached if the full scale of interdisciplinarity (13) is not applied!

## References

1. Voigt G. et al. // Restoration Strategies For Radioactive Contaminated Ecosystems (RESTORE), EC Report. 1999. P. 30.
2. Desmet G.M., Van Loon L.R., Howard B.J. // The Science of Total Environment. 1991. V. 100. P.105-124.
3. Frontier S., Pichod-Viale D. // Biomasse et Production, in Ecosystemes, structure, fonctionnement, evolution. Paris; Milan; Barcelone; Bonn: MASSON, 1991. P.111-115.
4. Desmet G. // Radiation Research, A Twentieth-Century Perspective, ICRR Congress. Academic Press, Inc, 1992. P.466-470.
5. Alexakhin R., Firsakova S., Rauret Y., Dalmau G., Arkhipov N., Vandecasteele C., Ivanov Y., Fesenko S., Sanzharova N. The Radiological Consequences of the Chernobyl Accident // Proc. of the First Intern. Conf. EC. / Eds. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly, H.G. Menzel. Minsk, 1996. P. 39-47.
6. Assimakopoulous P.A., Ioannides, K.G., Pakou A.A. // Health Physics. 1991. V. 61. P. 245-253.
7. Shugart H.H. // Terrestrial ecosystems in changing environments. Cambridge University Press, 1998. P.84-93.

8. Howard B.J. et al. // *Spatial Analysis of Vulnerable Ecosystems in Europe: Spatial and Dynamic Predictions of radiocaesium fluxes into European foods (SAVE): EC Report.* 1999.
9. Belli M. et al. // *Long-term dynamics of radionuclides in semi-natural environments: Derivation of parameters and modelling. (SEMINAT): EC-Report.* 1999. P. 53-64.
10. Smolders E. // *Phytomanagement of contaminated environments: Book of Abstracts, Topical days, SCKCEN. Mol, Belgium, 2000. P.10-14.*
11. Salt C. A. et al. // *Economic assessment of countermeasures (CESER): EC-Report.* 1999. P. 3.
12. Williams R. // *Industrial Ecology and Global Change / Eds. R. Socolow, C. Andrews, F. Berkhout, V. Thomas. Cambridge University Press, 1994. P. 199-205.*
13. Bouché M. // *Ecologie opérationnelle assistée par ordinateur, concepts primordiaux, écologie et interdisciplinarité. Paris; Milan; Barcelone; Mexico: MASSON, 1990. P. 2830.*

**ENVIRONMENTAL RADIOACTIVITY IN THE SOUTH URALS 1990-1997.  
AN INTERNATIONAL STUDY SUPPORTED BY INTAS, EC AND NATIONAL  
FUNDING**

*A. Aarkrog<sup>1</sup>, A.V. Trapeznikov<sup>2</sup>, I.V. Molchanova<sup>2</sup>, P.I. Yushkov<sup>2</sup>, E.N. Karavaeva<sup>2</sup>  
V.N. Pozolotina<sup>2</sup>, G.G. Polikarpov<sup>3</sup>, H. Dahlgaard<sup>1</sup>, S.P. Nielsen<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Risø National Laboratory, DK-4000 Roskilde, Denmark

<sup>2</sup> Institute of Plant and Animal Ecology, Ekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> Institute of Biology of the Southern Seas, Sevastopol, Ukraine

Radioecological studies carried out in a joint co-operation between Russian, Ukrainian and Danish Laboratories are reported. The environmental impact of routine discharges as well as accidental events, notably the Kyshtym accident in 1957 and the Karachay wind dispersion in 1968 have been studied.

From measurements and based on model assumptions it has been estimated that the Ob river system outside Mayak, i.e. first of all the Techa and Iset rivers and their floodplains contain 0.1 PBq <sup>90</sup>Sr, 0.3 PBq <sup>137</sup>Cs and 0.8 TBq <sup>239,240</sup>Pu. The uncertainty of these estimates is a factor of 3-4. The present contamination from the Kyshtym accident outside the Mayak area is calculated to be 0.1-0.5 PBq <sup>90</sup>Sr and from the Karachay incident the contamination is 0.05-0.1 PBq <sup>137</sup>Cs. The environmental contaminations with Pu from these two events are in the order of 1 TBq.

The occurrence of <sup>99</sup>Tc, <sup>129</sup>I and <sup>237</sup>Np in highly contaminated Techa river sediments collected outside Mayak is for the first time reported.

## **1. INTRODUCTION**

In 1947 Nikolai W. Timoféeff-Ressovsky organized a radiation biology laboratory in the South Urals. During the following years, he developed a new scientific discipline, which he called radiation biogeocoenology [1]. It comprised the analysis of the distribution, accumulation, and migration of radionuclides in experimental and natural ecosystems. Today we name this science radioecology.

The purpose of Timoféeff-Ressovsky's work in the late forties was to study the biological and environmental effects in connection with the development of the first Soviet nuclear weapon at the Chelyabinsk-60 enterprise ("Mayak"). In the aftermath of the Chernobyl accident in

1986 unclassified information on contamination events in the South Urals was released by Soviet Authorities [2], [3].

The implementation of the nuclear programme at Mayak involved contamination of the environment with radionuclides resulting from both accident conditions and the routine operation of the utility, particularly in the initial period, i.e. the late forties and early fifties.

Three major events have contributed significantly to the contamination of the Urals.

- a. During 1949-1952 liquid medium & low-level radioactive waste was disposed directly into the Techa river system.
- b. In Sept. 1957 a tank containing high-level rad-waste exploded at Kyshtym and contaminated the environment in a NNE direction.
- c. During 1967-1970 a windborn contamination of the Urals occurred due to dispersion of activity from the shores of Lake Karachay, which have been used for the deposition of high-level rad-waste.

Besides these major events the daily operation of Mayak may have contaminated the environment by routine discharges.

At Ekaterinburg a fast breeder reactor (Beloyarsky, BN-600) is operated. Also this plant may have contributed radioactive contamination. Finally, unknown sources should be kept in mind.

Western laboratories became involved in the studies of the radioactive contamination of the South Urals, when a delegation from the International Union of Radioecology (IUR) visited the South Urals in 1990. A co-operation was established between the Institute of Plant and Animal Ecology (IPAE), Ekaterinburg, the Institute of Biology of the Southern Seas (IBSS) Sevastopol and Risø National Laboratory, Denmark. In 1994 INTAS selected a joint project on radioecological studies in the South Urals for financial support. Besides the above-mentioned institutions, NRPB of the UK is also involved in this project. From 1996 the project was expanded by an EC contract, which made it possible to establish contact to the Norwegian-Russian co-operation on Mayak [4] and a joint project named SUCON was created.

In this presentation we shall deal only with the joint Russian-Ukrainian-Danish studies of the environmental radioactive contamination outside the controlled zone of Mayak.

The aim of these studies has been to compare our results with those obtained in earlier Soviet studies. Furthermore we have presented data on radionuclides which have not earlier been reported from the contaminated areas in the South Urals.

## 2. RESULTS AND DISCUSSION

### 2.1. Contamination from liquid discharges to the Techa river

#### 2.1.1. Sr-90, <sup>137</sup>Cs and <sup>239,240</sup>Pu inventories

The studies of Techa-Iset-Tobol-Irtysh-Ob river system began in 1990. Samples of water, sorlake sediments and floodplain soils have been collected by IPAE and analysed by RNL, IBSS and IPAE for <sup>90</sup>Sr, <sup>137</sup>Cs and <sup>239,240</sup>Pu [5], [6].

The deposition densities in sediments and floodplain soils are shown in Figs. 1-3.

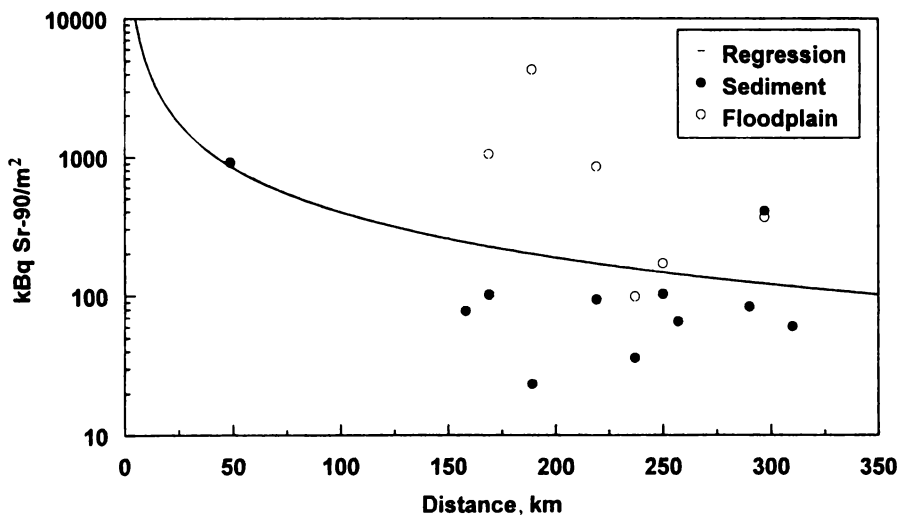


Fig. 1. Cumulated Sr-90 in the 0-100 cm sediment and floodplain layer along the Techa and Iset rivers in 1996



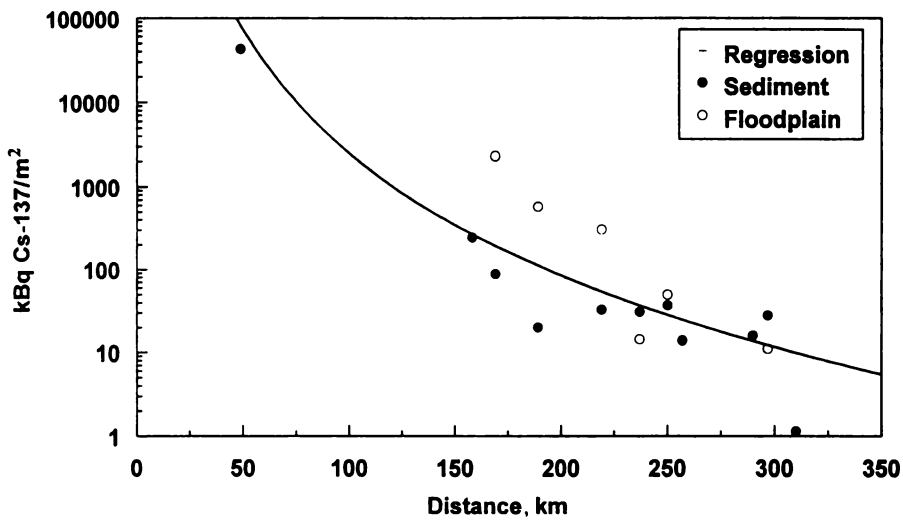


Fig. 2. Cumulated Cs-137 in the 0-100 cm sediment and floodplain layer along the Techa and Iset rivers in 1996

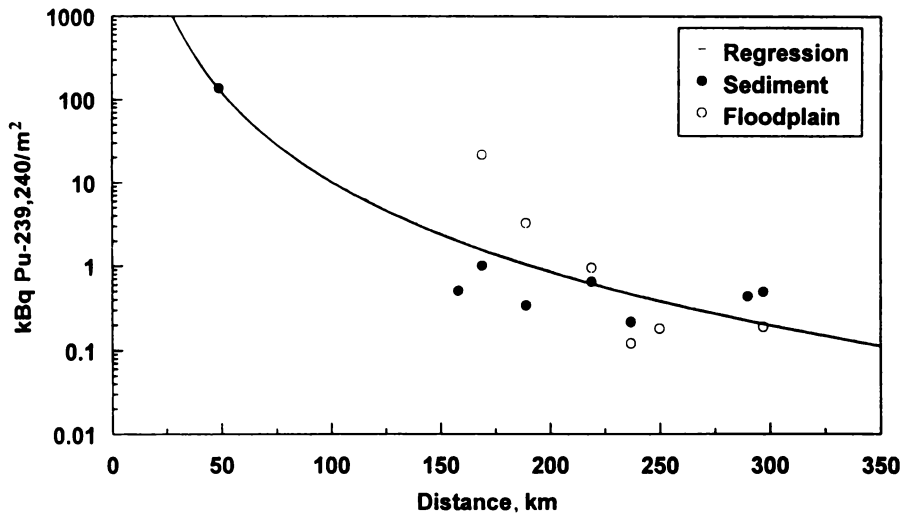


Fig. 3. Cumulated Pu-239, 240 in the 0-100 cm sediment and floodplain layer along the Techa and Iset rivers in 1996

It appears that the depositions decrease after power functions with distance from Mayak. In case of  $^{90}\text{Sr}$  the regression was not significant, so we have assumed for this radionuclide a constant deposition density from Nadirov Bridge to Bolshi Pogorelki and hereafter a decrease corresponding to the power function in Fig. 1.

The Mayak derived inventories outside Mayak in the Ob river system, i.e. from 31 km to 2823 km from the release point at Mayak was calculated to be 0.2 PBq  $^{90}\text{Sr}$ , 0.35 PBq  $^{137}\text{Cs}$  and 0.8 TBq  $^{239,240}\text{Pu}$  [6].

The uncertainty of the inventory estimates was obtained from a parameter uncertainty analysis carried out by the programme "Crystal Ball". We calculated 1SD ranges for the inventories between Nadirov Bridge and Bolshi Pogorelki: 51-107 TBq  $^{90}\text{Sr}$ , 58-670 TBq  $^{137}\text{Cs}$  and 0.13-1.67 TBq  $^{239,240}\text{Pu}$ . This corresponds to uncertainty factors of 1.45, 3.4 and 3.6 for the 3 radionuclides respectively.

Figs. 2 and 3 suggest that nearly all radiocaesium and plutonium discharged to the Techa river from Mayak remain in the Techa and Iset rivers. But some  $^{90}\text{Sr}$  may have moved the entire way to the Kara Sea. We have earlier [5] estimated that in the order of 1 PBq of  $^{90}\text{Sr} + ^{137}\text{Cs}$  from Mayak may be found in the Ob river system beyond the Techa river. Some of the activity may even have reached the Ocean.

Age determinations of the sediment layers from soslakes suggest that the major part of the Mayak contamination of downstream parts of the Techa and Iset rivers first occurred 10-15 years after the high releases took place. Whether this has been due to a flooding of the Asanov Swamp in the early sixties or to a dam-failure in reservoir 11 has not been answered yet.

Samples of river and floodplain sediments along the Iset and Tobol rivers have shown the presence of an unknown source of contamination at the river Tura (a tributary of Tobol).

#### 2.1.2. $^{99}\text{Tc}$ , $^{129}\text{I}$ and $^{237}\text{Np}$ in Techa river sediments

A 40 cm sediment core was in 1992 collected from the Techa River at Nadirov Bridge. The core was divided in 2 cm segments and analysed for  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{129}\text{I}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{210}\text{Pb}$ ,  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{237}\text{Np}$ ,  $^{238}\text{Pu}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{240}\text{Pu}$  and  $^{241}\text{Am}$ . Detailed information of the data obtained are reported in [6], [7], [8], [9], [10] and [11]. Here we briefly summarize the results of the  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{129}\text{I}$  and  $^{237}\text{Np}$  measurements.

Tc-99 followed  $^{137}\text{Cs}$  in the sediment core. The mean ratio between  $^{99}\text{Tc}$  and  $^{137}\text{Cs}$  at the time of discharge (~1950) was  $0.41 \cdot 10^{-3}$ . The total amount of  $^{99}\text{Tc}$  discharged from Mayak during 1949-1952 is estimated at  $10 \cdot 10^3 \text{TBq}$ .

The concentration of  $^{129}\text{I}$  was about  $10^{-8} \text{g/kg}$  sediment in the 5-25 cm layer. The ratio between  $^{129}\text{I}$  and  $^{137}\text{Cs}$  in the sediment column shows a minimum around 20 cm depth, where the ratio is nearly an order of magnitude less than in the top and bottom of the column.

The maximum concentration of  $^{237}\text{Np}$  occurred at a depth of 21cm where  $0.5 \text{Bq } ^{237}\text{Np kg}^{-1}$  sediment was measured. The  $^{237}\text{Np}/^{239}\text{Pu}$  atom ratio in this sample was 0.036.

The average  $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$  atom ratio shows a remarkable low variation in the sediment core,  $0.0167 \pm 0.0005$  (1SD,  $n=14$ ).

The relative high environmental contamination with longlived radionuclides such as  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{129}\text{I}$ ,  $^{237}\text{Np}$  and other transuranic elements makes the South Urals a unique study area for the radioecology of these radionuclides.

## 2.2. Contamination from major airborne releases from Majak

Based on measurements of soil samples collected by IPAE in 1990-1995, estimates of the inventories of radionuclides deposited outside the controlled zone of Mayak have been made [12], [13].

The main sources to these environmental contaminations have been the Kyshtym accident in 1957 [2] and the wind-dispersion of dried sediments from Lake Karachay in 1968 [3]. Figures 5 and 6 show the deposition densities of  $^{90}\text{Sr}$  from the Kyshtym accident and of  $^{137}\text{Cs}$  from the Karachay dispersion respectively. In order to estimate the inventories the deposit from the Kyshtym accident was integrated over an angle of  $15^\circ$  over a distance interval of 30-300 km and for Karachay an angle of  $60^\circ$  and a distance interval of 7 to 150 km was applied. The inventories became 0.1-0.5 PBq  $^{90}\text{Sr}$  from Kyshtym and 50-110 TBq  $^{137}\text{Cs}$  from Karachay. While the range for  $^{90}\text{Sr}$  is compatible with Russian data, our Karachay estimate is an order of magnitude higher than expected from Russian information [4].

The deposition of Pu from the Kyshtym and Karachay accidents were both estimated to be in the order of 1 TBq.

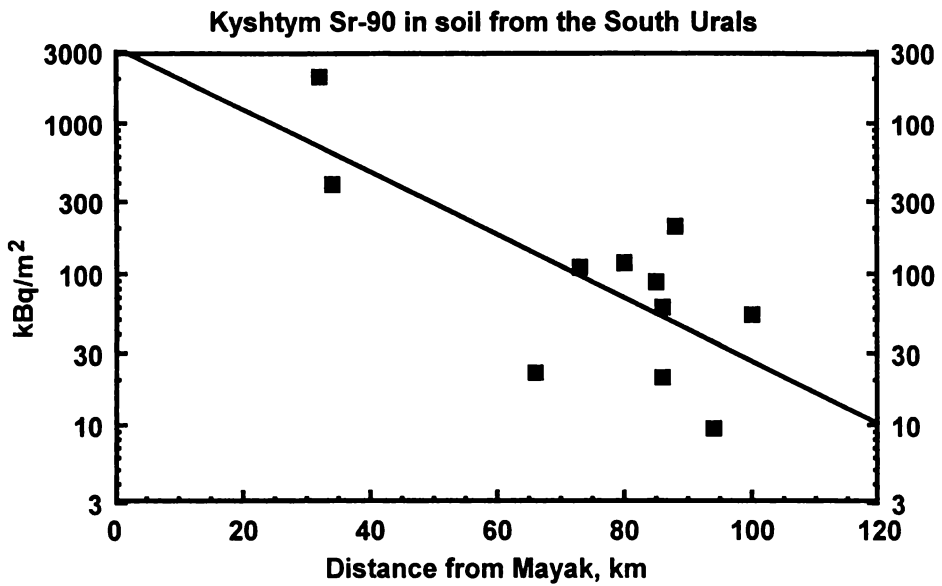


Fig. 5. Sr-90 deposited from the Kyshtym accident related to distance from Mayak  $\text{kBq}\cdot\text{m}^{-2} = 3243 e^{-0.048 \text{ km}}$

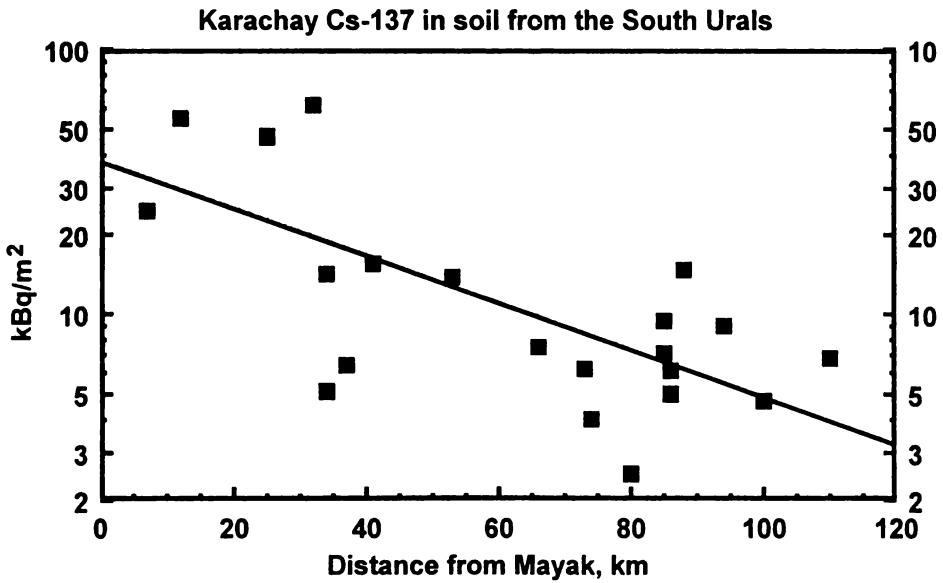


Fig. 6. Cs-137 deposited from the Karachay accident related to distance from Mayak  $\text{kBq}\cdot\text{m}^{-2} = 37.8 e^{-0.0206 \text{ km}}$

### 3. CONCLUSION

The longitudinal radioactive contamination of the Techa-Iset river system and floodplains is decreasing with the distance from the release point at Mayak and may be modelled by a power function. The vertical distribution of the activity in floodplains and sediments is modelled by an exponential function and the horizontal distribution of the contamination of the floodplain also decreases exponentially with the distance from the riverbed. Based on these model assumptions the inventories of the Techa river floodplain and river sediments downstreams the reservoir system at Mayak were calculated to be 0.1 PBq  $^{90}\text{Sr}$ , 0.3 PBq  $^{137}\text{Cs}$  and 0.8 TBq  $^{239,240}\text{Pu}$ . The uncertainty of these estimates is a factor of 3-4. Whereas essentially all Mayak derived  $^{137}\text{Cs}$  and  $^{239,240}\text{Pu}$  are to be found in the Techa river system, about half of the  $^{90}\text{Sr}$  may be present downstreams Techa, but this is tentative.

Field measurements in the East Ural Radioactive Trace (EURT) due to the Kyshtym accident in 1957, but also contaminated from the Karachay wind dispersion in 1967, have shown:

- The deposition of  $^{137}\text{Cs}$  in the contaminated area may be an order of magnitude higher than that expected from the Kyshtym and Karachay accidents.
- The inventory of  $^{90}\text{Sr}$  outside the near zone of Mayak calculated from soil samples is compatible with the Russian estimates.
- The depositions of  $^{239,240}\text{Pu}$  outside the near zone from the Kyshtym and Karachay accidents were both about 1 TBq or in total approximately 1 kg plutonium. The deposition of Pu has not previously been determined.

Finally  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{129}\text{I}$  and  $^{237}\text{Np}$  have for the first time been reported in Techa river sediments samples. Further studies of these very longlived radionuclides should be encouraged in the highly contaminated areas in the South Urals, because this may provide new and useful information on the radioecology of these radionuclides.

#### Acknowledgement

This study was supported by the INTAS programme Contract 94-1221, by the Danish Emergency Management Agency and by the EU's Fission Safety Programme Contract No. F14C-CT95-0001.

## References

1. Timofeeff-Ressovsky N.V. Use of radiations and radiation sources in experimental biogeocoenology // *Bot. Zh.* 1957. V. 42(2). P. 161-194 (in Russian).
2. Nikipelov B.V., Romanov G.N., Buldakov L.A. et al. Accident in Southern Urals on 29 Sept. 1957. Document provided to IAEA by Chairman of the USSR State Committee on Utilization of Atomic Energy and circulated by the IAEA as INF CIRC/368 (28 July 1989). 1989.
3. Nikipelov B.V., Lyzlov A., Koshurnikova N. An experience on the first enterprise of the nuclear industry // *Priroda*. 1990. V. 2. P. 30-38 (in Russian).
4. Joint Norwegian-Russian Expert Group Sources contributing to radioactive contamination of the Techa River and areas surrounding the "Mayak" production association, Urals, Russia. 1997. Norwegian Radiation Protection Authority, P.O. Box 55, 1345 Østerås, Norway.
5. Trapeznikov A.V., Pozolotina V.N., Chebotina M.Ya., Chukanov V.N., Trapeznikova V.N., Kulikov N.V., Nielsen S.P., Aarkrog A. Radioactive contamination of the Techa River, the Urals // *Health Physics*. 1993. V. 65. P.481-488.
6. Aarkrog A., Trapeznikov A.V., Mochanova I.V., Yushkov P.I., Pozolotina V.N., Polikarpov G.G., Dahlgaard H., Nielsen S.P. Environmental Modelling of radioactive contamination of floodplains and sorklakes along the Techa and Iset rivers // *J. Environ. Radioact.* 2000. V. 49. P. 243-257.
7. Aarkrog A, Chen Q., Dahlgaard H., Nielsen S.P., Trapeznikov A., Pozolotina V. Evidence of  $^{99}\text{Tc}$  in Ural River Sediments // *J. Environ. Radioact.* 1997. V. 37. No. 2. P. 201-213.
8. Dahlgaard H., Chen Q., Aarkrog A., Stürup S., Nielsen S.P. Plutonium isotope ratios in environmental samples from Thule (Greenland) and the Techa river (Russia) measured by ICPMS and  $\alpha$ -spectroscopy // *Int. Symp. on Marine Pollution*. IAEA, Monaco, 5-9 Oct. 1998.
9. Stürup S., Dahlgaard H., Nielsen S.P. High resolution inductively coupled plasma mass spectrometry for the trace determination of plutonium isotopes and isotope ratios in environmental samples // *J. Anal. At. Spectrom.* 1998. V. 13. P. 1321-1326.

10. Beasley T.M., Kelley J.M., Orlandini K.A., Bond L.A., Aarkrog A., Trapeznikov A.V., Pozolotina V.N. Isotopic Pu, U, and Np signatures in soils from Semipalatinsk-21, Kazakh Republic and the Southern Urals, Russia // *J. Environ. Radioact.* 1998. V. 39. P. 215-230.
11. Hou X.L. Personal communication. 1999.
12. Aarkrog A., Dahlgaard H., Frissel M., Foulquier L., Kulikov N.V., Molchanova I.V., Myttenaere C., Nielsen S.P., Polikarpov G.G., Yushkov P.I. Sources of anthropogenic radionuclides in the Southern Urals // *J. Environ. Radioact.* 1992. V. 15. P. 69-80.
13. Aarkrog A., Dahlgaard H., Nielsen S.P., Trapeznikov A.V., Molchanova I.V., Pozolotina V.N., Karavaeva E.N., Yushkov P.I., Polikarpov G.G. Radioactive inventories from the Kyshtym and Karachay accidents: estimates based on soil samples collected in the South Urals (1990-1995) // *The Science of the Total Environment.* 1997. V. 201. P. 137-154.

# ТЕОРИЯ И МОДЕЛИ РАДИОЕМКОСТИ ЭКОСИСТЕМ В СОВРЕМЕННОЙ РАДИОЭКОЛОГИИ

Ю.А. Кутлахмедов<sup>1</sup>, В.И. Корогодин<sup>2</sup>, В.Ю. Кутлахмедова-Вишнякова<sup>3</sup>,  
И. Ясковец<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный университет Украины им. Т. Шевченко, Киев, Украина

<sup>2</sup> Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

<sup>3</sup> Институт агроэкологии и биотехнологии, Киев

## Введение

В качестве универсального подхода к оценке состояния и качества экосистем предлагается новый теоретический подход - теория радиоемкости экосистем, активно развиваемая нами в последние годы. Суть теории и метода, вытекающего из нее, базируется на следующих экспериментальных и теоретических основаниях и предположениях:

1. Радиоемкость экосистемы - это фундаментальное свойство экосистем - их способность переносить по трофическим цепям, накапливать и концентрировать в биомассе различные радионуклиды, попавшие в окружающую среду, без заметных последствий для экосистемы.
2. Количественно радиоемкость экосистемы определяет то максимальное количество радионуклидов, которое может накапливаться и удерживаться в биоте экосистемы, не повреждая ее основных функций: рост и сохранение биомассы биоты в экосистеме и кондиционирование среды.
3. Из имеющихся у нас и в литературе теоретических и экспериментальных данных следует, что радиоемкость экосистемы напрямую определяется ростом и количеством биомассы биоты в экосистеме и качеством среды обитания (т.е. кондиционирующей и очищающей способностью биоты экосистемы).

Заметим, что в искусственных и полустественных экосистемах на функцию кондиционирования могут влиять антропогенные и техногенные факторы.



## **Радиоемкость Днепровского каскада водохранилищ**

После аварии на Чернобыльской АЭС произошло загрязнение огромных территорий Белоруссии, Украины и России. Практически вся загрязненная территория лежит на водосборной площади Днепра и в результате поверхностного стока попадает в Днепровский каскад водохранилищ. По общим оценкам, примерно 40% стока формирует 30-км зона ЧАЭС, 40% дает территория загрязненных областей Белоруссии, остальные 20% стока - от загрязненных территорий Украины, где ведется хозяйственная деятельность. Днепр, как известно, в результате регулирования представляет собой каскад из 6 больших водохранилищ и Днепро-Бугского лимана.

Полученная формула и оценка радиоемкости каскада Днепра позволила в первый послеаварийный период достаточно точно спрогнозировать распределение радионуклидов Cs по каскаду в его донных отложениях и воде и предсказать, что основная часть радионуклидов Cs будет прочно захоронена в илах Киевского водохранилища. Эта модель и оценка сделаны для случая разового поступления радионуклидов в каскад. Для ситуации длительного поступления радионуклидов модель должна быть модифицирована с использованием дифференциальных уравнений. Но, тем не менее, и 7 лет спустя после аварии различия в радиоактивности воды Киевского и Каховского водохранилищ составляют те же два-три порядка, что и вскоре после аварии. Для ситуации с другим важным радионуклидом, Sr-90, все представляется по-другому. Дело в том, что для Sr-90 фактор радиоемкости водохранилищ Днепровского каскада не превышает значений 0,2 - 0,3. В этом случае фактор общей радиоемкости каскада для Sr-90 не превышает 0,5-0,6, при котором нет серьезного депонирования Sr-90 в донных отложениях, их содержание в воде практически не более чем в 10 раз отличается в Киевском и Каховском водохранилищах. Это хорошо подтверждается реальными данными наблюдений за 1987–1993 гг. Таким образом, приведенный пример продемонстрировал эвристичность анализа реальных больших и малых экосистем с использованием представлений о радиоемкости.

## **Радиоемкость разных типов экосистем и принципы их экологического нормирования**

В случае радионуклидных выбросов и сбросов в окружающую среду встает задача определения предельных значений поступления радионуклидов в экосистему,

когда еще в результате их действия не следует серьезных изменений в самой экосистеме.

Естественной границей для оценки предельно допустимого сброса радионуклидов в экосистемы является дозовая нагрузка или мощность годовой дозы облучения. В работе Г.Г. Поликарпова была введена шкала дозовых нагрузок на экосистемы в виде четырех основных дозовых пределов.

Из этой шкалы следует, что реальным дозовым пределом для сброса и "складирования" радионуклидов в экосистемах и их компонентах является мощность дозы, превышающая 0,4 – 4 Гр/год, когда по шкале можно ожидать начала проявления явных экологических эффектов на уровне экосистемы. Нетрудно рассчитать дозовые нагрузки от излучений альфа-, бета-, гамма-излучающих радионуклидов для композиции Кыштымского и Чернобыльского выброса. По нашим оценкам, суммарная доза в 0,4 – 4 Гр/год соответствует концентрации Cs-137 около 1000 кБк/л,кг в экосистеме или ее элементах (наземные растения и гидробионты) и около 100 кБк/л,кг для экосистемы с включением наземных животных, что в среднем составляет 600 кБк/кг.

Величина оценки экологического норматива - допустимого сброса радионуклидов в водоем, определяемая по возможному влиянию на состояние бентоса, значительно (от 10 до 100 раз) меньше, чем оценка по влиянию на состояние населения водной толщи водоема (фито- и зоопланктон, высшие растения в толще воды, нектон, нейстон и плейстон). Следовательно, в качестве экологического норматива следует выбрать наименьший, т.е. 110 ГБк для данного водоема в целом.

Аналогичные оценки предельно допустимых сбросов можно дать и для других типов экосистем. В частности, в системе каскадов водоемов (типа Днепровского каскада) критическим по дозовым нагрузкам является первое водохранилище - Киевское. В донных отложениях верхней части Киевского водохранилища встречаются уровни содержания радионуклидов в донных отложениях, достигающие 1000 кБк/кг и больше. Фактически это означает, что для верхней части водохранилища уровень осуществленного сброса достигает критического значения и здесь в населении бентоса можно ожидать заметных экологических последствий. Теоретически оцениваемый предельно допустимый сброс радионуклидов в Киевское водохранилище оценивается всего в 59 ТБк, в то время как реальный запас радионуклидов Cs-137 в донных

отложениях, определенный по натурным измерениям, - в 259 ТБк, что уже значительно превышает предельно допустимый сброс.

Экологически обоснованный предельно допустимый сброс радионуклидов в экосистему зависит не только и не столько от исходного загрязнения (сбросов и выбросов), но и от характеристики динамики радиоемкости конкретных типов экосистем. Очевидно, что в условиях радионуклидного загрязнения в результате аварии на ЧАЭС значительных территорий, которые богаты озерами, малыми реками, болотами, во многих из них можно ожидать превышения расчетного экологического норматива для населения их донных отложений. Особенно это касается поверхностных водоемов и водотоков 30-км зоны ЧАЭС.

Проводимые в этой зоне обширные исследования показывают, что на малых озерах зоны уже наблюдается превышение уровня радионуклидного загрязнения – 1000 кБк/кг в донных отложениях, а как следствие могут регистрироваться изменения в характеристиках популяций видов и целых сообществ, обитающих в донных отложениях этих озер. Мы полагаем, что данная область наблюдения реальных и ожидаемых дальнейших эффектов в бентосных организмах заслуживает самого пристального внимания, что важно для становления системы экологического нормирования.

Анализируя полученные нами данные расчетов предельно допустимых уровней радионуклидного загрязнения компонентов среды озерной и лесных контрольных выбранных экосистем, можно сделать ряд важных заключений, очевидных и новых.

1. Прежде всего следует отметить, что чем выше коэффициенты накопления радионуклидов в критической биоте ( $K_6$ ) экосистемы (для озерной экосистемы - это биота бентоса, для лесной экосистемы - биота подстилки), тем опаснее дозовая нагрузка на биоту и возможны экологические последствия в виде угнетения и гибели биоты.

2. При высоких значениях  $K_6$  отмечена необходимость резкого снижения экологически приемлемых предельно допустимых уровней радионуклидного загрязнения косных элементов экосистем (почва, вода и т.д.). Это означает резкое ужесточение контроля и экологического нормирования с ростом  $K_6$ .

3. Величина экологически допустимого предельного сброса радионуклидов также существенно зависит от  $K_6$ . Чем ниже  $K_6$ , тем больший возможен сброс и

складирование радионуклидов в экосистемах без экологических последствий. Речь идет о пределе нахождения запаса радионуклидов в экосистеме. Этот предельно допустимый уровень нахождения радионуклидов в составе экосистемы очень велик при  $K_6 = 1$  и составляет около  $1-4 \text{ кКи/км}^2$ . В то же время при достаточно высоких значениях  $K_6$  (100 и больше) этот уровень предельного запаса радионуклидов в экосистемах не может превышать  $10-100 \text{ Ки/км}^2$ . При реально возможном для биоты  $K_6 = 10000$  уровень экологически допустимого предельного запаса радионуклидов не может превышать  $1 \text{ Ки/км}^2$ .

4. Оптимальная система экологического нормирования требует одновременного выполнения нормативов по предельно допустимым концентрациям радионуклидов во всех компонентах экосистем. Несоответствие хотя бы одного из них может означать потенциальную опасность для состояния и судьбы биоты экосистем. Ведь всегда существует опасность неточности в определении  $K_6$  и/или его заметного увеличения по целому ряду причин (кислотность среды, изменение видового состава биоты и т.д.).

5. Следует обратить внимание на то, что при высоких значениях  $K_6$  значительно легче обеспечить выполнение гигиенических нормативов на допустимые уровни содержания радионуклидов в воде, молоке, пищевых продуктах и т.д. При этом резко снижается возможность выполнения экологических нормативов. Здесь явно видно резкое противоречие между экологическими и гигиеническими (человеческими) нормативами. Одновременное выполнение гигиенических и экологических нормативов потребует новых подходов к системе нормирования и контроля радиационного воздействия на экосистемы.

### **Расчет предельных контрольных уровней радионуклидного загрязнения компонентов экосистем для случаев комбинированного воздействия нескольких радионуклидов**

В радиозэкологии постчернобыльского периода наблюдается комбинированное загрязнение экосистем сразу несколькими радионуклидами. Подобная ситуация требует специального рассмотрения. Допустим, что на конкретную (озерную) экосистему попало два вида радионуклидов  $\text{Cs-137}$  и  $\text{Sr-90}$  в концентрации  $a$  и  $b$  в критической биоте бентоса соответственно. Пусть предельно допустимые уровни содержания указанных радионуклидов не должны превысить табличных значений  $A$  и  $B$  для этих

радионуклидов. Экологический предел допустимой годовой дозы, по нашим представлениям, составляет значение  $L$  (например 4 Гр).

Этот метод расчета доз и предельно допустимых концентраций может быть использован для ситуации множества радионуклидов. Пусть в экосистеме имеется  $i$  разных радионуклидов в концентрациях  $a_i$ .  $A_i$  - пределы экологически допустимых концентраций для каждого из исследуемых радионуклидов, которые установлены для ситуации, когда в экосистеме имеется только один этот радионуклид. Тогда формула для расчета такой комбинированной дозы будет выглядеть следующим образом :

$$\sum a_i / A_i = D (\leq L).$$

Конечно, формула выведена при условии, что между влиянием и последствиями воздействия на экосистему разных радионуклидов нет никакого взаимодействия, кроме простого суммирования или аддитивности.

Таким образом, нами построены все необходимые предпосылки для дальнейшего развития метода и подходов к экологическому нормированию воздействия радионуклидов на разные типы экосистем. Распространение указанного метода позволит развить и ввести принципы экологического нормирования в прикладную радиоэкологию и отойти от упрощенного гигиенического взгляда на ситуацию в радиоэкологии, да и в экологии в целом. Мы полагаем, что предложенный метод экологического нормирования воздействия радионуклидов на биоту экосистем может быть с успехом использован для нормирования и оценки воздействия других поллютантов разной природы (физических, химических и биологических) и даже в их комбинации с радионуклидными загрязнениями.

### **Оценка параметров радиоемкости как показателей устойчивости и надежности экосистем**

Предлагаемая в данной работе гипотеза состоит в следующем: допустим, что в экосистему в ее устойчивом состоянии попало некоторое относительно небольшое количество долгоживущих радионуклидов (без серьезного влияния на состояние экосистемы). Радионуклиды распределяются по компонентам экосистемы и описываются соответствующим распределением факторов радиоемкости. Внешние

вредные факторы (токсический, радиационный и другой природы) воздействуют на данную конкретную экосистему. Если воздействие существенно (а несущественные воздействия не имеет смысла рассматривать), то оно способно повлиять на экосистему и ее параметры. В частности, при этом состояние стресса может быть первой реакцией экосистемы на действие вредного фактора. Вначале это выразится в физиологических реакциях, таких как подавление и/или торможение роста, отток-сброс балластных веществ в окружающую среду. Затем если действие вредного фактора продолжается и/или нарастает, то можно ожидать снижения и других показателей. Это может продолжаться вплоть до угнетения и гибели наиболее чувствительных видов.

При стрессовых уровнях воздействия на экосистемы, одновременно со сбросом и оттоком балластных веществ в окружающую среду, происходит и сброс трейсера (радионуклида или радионуклидов). Сброс трейсера будет происходить из биомассы реагирующего на стресс вида в среду обитания. Это выразится в резком изменении величин факторов радиоемкости компонентов экосистемы.

Если это действительно так, то и обратное утверждение является верным. Если в экосистеме с известным исходным распределением радионуклида-трейсера (или трейсеров) заметное перераспределение радионуклида произошло, то есть в величинах параметров факторов радиоемкости (а значит, и в значениях радиоемкости экосистемы) произошли изменения, то это означает наличие существенного воздействия на экосистему. Подобные события могут означать, что экосистема испытала или испытывает на себе серьезное стресс-воздействие и находится в неустойчивом состоянии, может "качнуться" по своим основным показателям.

Опережающую оценку состояния экосистемы, ее стабильности и надежности можно сделать с использованием данных представлений по заметным изменениям показателей радиоемкости. Такую оценку можно провести задолго до реакции на воздействие интегральных показателей (разнообразие видов, биомасса, численность и скорость размножения видов в экосистеме).

Нами показано, что в условиях заметных на физиологическом уровне воздействий на экосистему в виде стресса, подавления и/или угнетения хотя бы одного вида следует ожидать опережающего поражения экосистемы и изменения в значениях факторов радиоемкости и радиоемкости экосистемы в целом.

Следует отметить следующее. В экосистемах 10-км зоны ЧАЭС наблюдаются существенные концентрации радонуклидов в биоте и в донных отложениях (близкие к  $10^{-5}$  Ки/кг). Здесь любое стресс-воздействие (химической, биологической и другой природы) способно вызвать сброс радионуклидов в среду (в воду например). Тогда радиоемкость биоты экосистемы (одного или нескольких видов) резко снизится. Это приведет, в свою очередь, к повышению содержания радионуклидов в воде, донных отложениях и в биомассе других видов биоты. Такой процесс способен продолжаться вплоть до полного разрушения экосистемы. Яркий тому пример озеро Карачай на Урале.

Таким образом, любое серьезное воздействие на экосистему, затрагивающее различные показатели состояния экосистемы, способно заметно изменить (уменьшить, а возможно, и увеличить) факторы и значения радиоемкости. Такая ситуация приведет к снижению допустимых сбросов и выбросов в экосистему, например, в водоем-охладитель АЭС. В этом случае исходное благополучие в экосистеме будет быстро утрачено.

Иначе говоря, стратегия, направленная на сохранение и/или увеличение радиоемкости экосистемы и факторов радиоемкости составляющих биоту видов экосистемы, является оптимальным способом экологически-этического обращения с экосистемами.

Благополучие и жизнеспособность экосистемы, в самом широком смысле, свидетельствует об ее высокой радиоемкости. И наоборот, высокая радиоемкость и стабильные высокие значения факторов радиоемкости видов биоты экосистемы говорят о благополучии и надежности экосистемы.

Контроль радиоемкости и факторов радиоемкости и особенно их изменений во времени и после воздействий может служить серьезным объективным опережающим критерием и методом оценки благополучия любых экосистем (водных, континентальных, лесных и морских).

Предложенный здесь метод использования трейсеров может быть успешно применен для исследования и характеристики статуса и благополучия экосистем. Допустим, в экосистеме некоторое количество трейсеров чернобыльского происхождения присутствует. Искусственное внесение в природные экосистемы короткоживущих радионуклидов ( $^{134}\text{Cs}$ , например) также может иметь место. Состояние

факторов радиоемкости в экосистемах можно получить, оценивая в динамике, по годам и сезонам, значения факторов радиоемкости в экосистемах. Если и после различных антропогенных воздействий и контрмер заметное снижение факторов радиоемкости у некоторых составляющих биоты наблюдается в динамике, то это обстоятельство может служить опережающим показателем возможного в будущем снижения жизнеспособности экосистемы, а значит, и снижения ее радиоемкости.

Если же наблюдения за трейсерами показывают стабильность и, особенно, увеличение факторов радиоемкости видов, биоты, то мы можем с уверенностью считать, что общее благополучие экосистемы не вызывает сомнений, хотя какие-то изменения в ней, конечно, могут происходить, особенно в случаях использования контрмер. В то же время устойчивое уменьшение значения фактора радиоемкости хотя бы одного вида, не скомпенсированное ростом факторов радиоемкости других видов, может быть сигналом опасности для вида и экосистемы в целом.

Существенно, что подобное уменьшение факторов радиоемкости носит строго опережающий быстрый характер, достаточно легко оценивается и прогнозируется. Важно, что при этом имеется возможность проведения подобных экспериментов в природе.



# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ $^{137}\text{Cs}$ В ЛЕСНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ

*С.В. Мамихин*

Московский государственный университет,  
факультет почвоведения, лаборатория радиэкологии  
Российская Федерация, 119899, Москва, Воробьевы горы

Для решения задач долгосрочного прогнозирования поведения  $^{137}\text{Cs}$  в растительном покрове лесных экосистем и интенсивности миграции радиоцезия по профилю почвы и оценки возможности его проникновения в грунтовые воды нами был создан банк математических моделей. Для калибровки и верификации моделей использовалась информация, полученная в процессе реализации программы исследований последствий аварии на Чернобыльской АЭС лабораторией радиэкологии МГУ в 1986 - 1995 годах, данные зарубежных исследователей, полученные в рамках международной программы 1991 - 1995 годов, а также данные о распределении по компонентам древо-стоя глобального  $^{137}\text{Cs}$ .

## **Описание моделей**

Модели точечные (динамика по горизонтали не рассматривается), однако их можно использовать как структурные единицы в составе ГИС для оценки проникновения  $^{137}\text{Cs}$  в грунтовые воды и далее в водоемы, т.е. для оценки пространственного перераспределения радиоцезия. Модели описывают поведение  $^{137}\text{Cs}$  в лесных экосистемах ландшафтов с различным гидрологическим режимом - от элювиальных до аккумулятивных. Имитировалась ситуация загрязнения данных лесных экосистем мелкодисперсными выпадениями (размер частиц меньше 10 мкм).

Общая структура моделей представлена на рис. 1. Входная переменная - поступление радиоактивных веществ из атмосферы. На рис. 2 и 3 представлена топологическая структура субмодулей воспроизведения динамики содержания  $^{137}\text{Cs}$  в почве и в компонентах фитоценоза, где блоки соответствуют содержанию мигранта в данном компоненте, а стрелками обозначены пути миграции. На рис. 3 функции радиоактивного распада  $^{137}\text{Cs}$ , содержащегося в компонентах экосистемы, не указаны, для того чтобы не загромождать диаграмму.

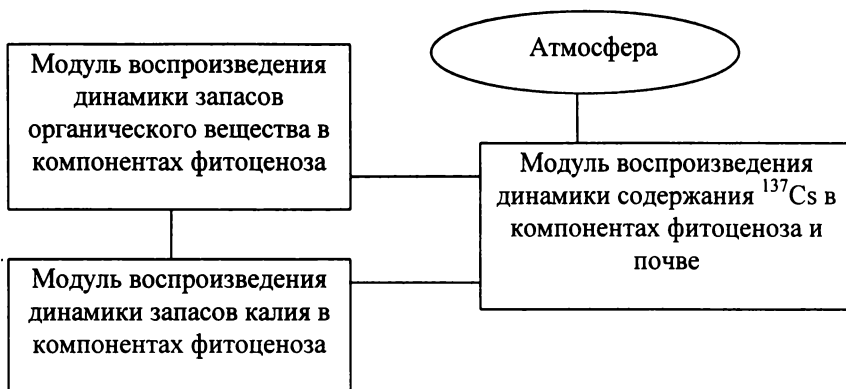


Рис. 1. Общая структура моделей

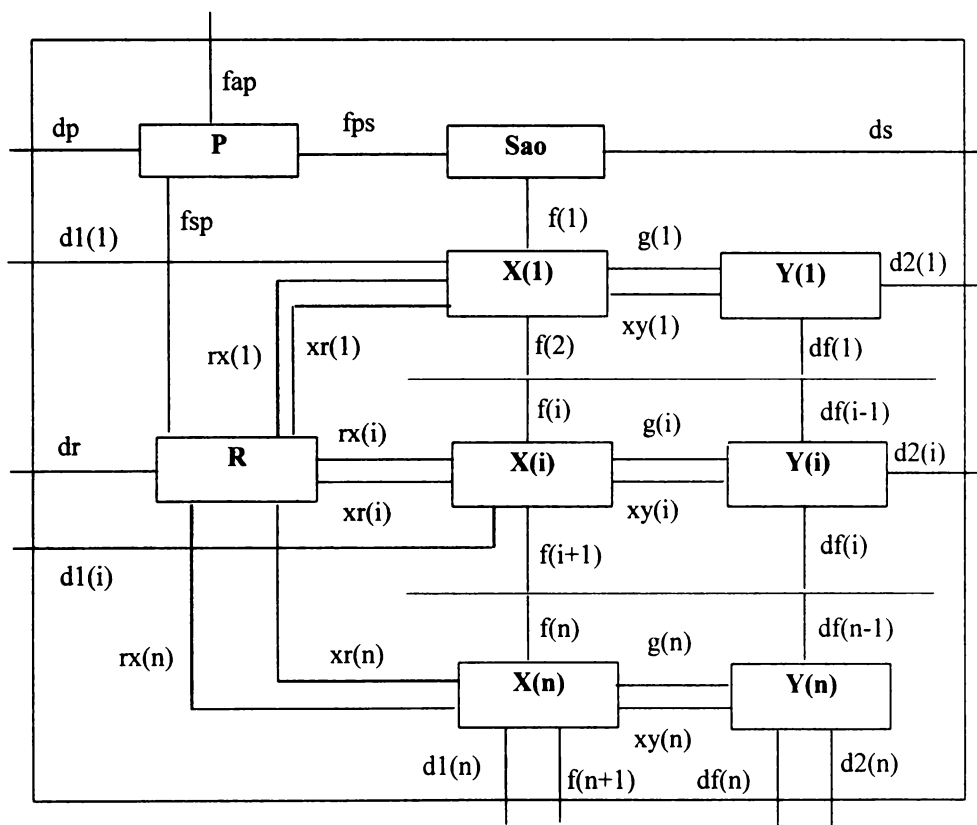


Рис. 2. Поточковая диаграмма субмодуля вертикальной миграции  $^{137}\text{Cs}$  в почве

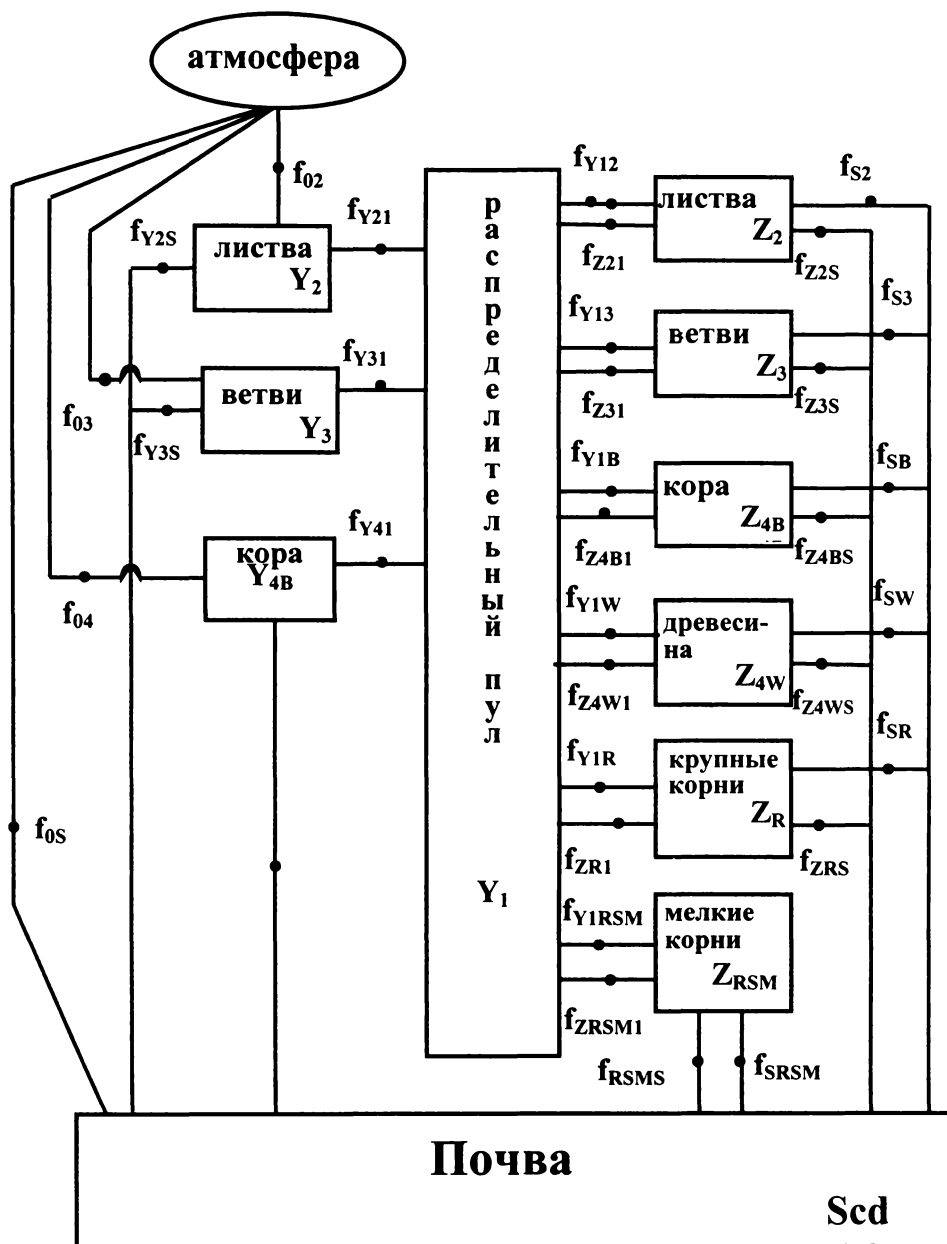


Рис. 3. Поточковая диаграмма динамики  $^{137}\text{Cs}$  в компонентах лиственного леса

### Почвенный субмодуль

В почвенном субмодуле используются следующие переменные состояния (см. рис. 2):

$P$  - содержание  $^{137}\text{Cs}$  в надземной фитомассе;

$S_{ao}$  - суммарное содержание  $^{137}\text{Cs}$  в подстилке ( $AoL + AoF + AoH$ );

$X(i)$  - подвижный компонент  $^{137}\text{Cs}$  в нижележащей толще почвы;

$Y(i)$  - неподвижный компонент  $^{137}\text{Cs}$ , где  $i = 1, \dots, n$  - номер сантиметрового слоя почвы.

Также в качестве переменной состояния введен фиктивный компонент, распределительный пул  $R$ , отражающий перераспределение  $^{137}\text{Cs}$  в почве корневой системой растений и гифами грибов. Принято, что сумма потоков, поступающих в пул, равна сумме потоков, выходящих из него. Под неподвижной формой содержания  $^{137}\text{Cs}$  подразумевалась такая форма, когда мигрант закреплен в корневых системах растений и в почвенно-поглощающем комплексе в результате корневого поглощения, адсорбции, ионного обмена и осаждения в составе органических и органоминеральных комплексов или илистых частиц, задержанных почвой при лессиваже. Все остальное считалось подвижной формой.

### Растительный субмодуль

Был разработан ряд подходов к построению моделей поведения  $^{137}\text{Cs}$  в растительном покрове. Наиболее эффективным вариантом оказался алгоритм, который характеризуется следующим:

1. Содержание радионуклидов в растительности подразделяется на две части (наружное и внутреннее загрязнение), динамика которых рассматривается отдельно. Критерием такого разделения является путь поступления радионуклида в структурную часть растения. Внутреннее загрязнение обусловлено поступлением радионуклида в растение из почвы через корневую систему или из других частей растения в результате перераспределения. Наружное загрязнение обусловлено только прямым попаданием радионуклида на поверхность надземной части растения.

2. Предполагается, что поведение радионуклидов подчиняется тем же закономерностям, что и поведение их стабильных химических аналогов (для  $^{137}\text{Cs}$  - калий).

3. Динамика радионуклида рассматривается в связи с динамикой фитомассы.

В растительный субмодуль включены следующие переменные состояния (см. рис. 3):

Растительность: содержание органического вещества (абсолютно сухой вес) -  $X_i$ , содержание калия (абсолютно сухой вес) -  $K_i$ , содержание  $^{137}\text{Cs}$ , Бк на кг абсолютно сухого веса:  $Z_i$  - внутреннее загрязнение,  $Y_i$  - наружное загрязнение,  $E_i$  - суммарное загрязнение.  $Scd$  - загрязнение почвы,  $Cd$  - суммарное загрязнение растительного и почвенного покрова. Индекс  $i$  соответствует следующим структурным частям растений: 1 - распределительный пул; 2 - листва; 3 - ветви; 4w - древесина ствола; 4b - кора ствола; г - корни крупные; gsm - корни мелкие.

### **Долгосрочный прогноз поведения $^{137}\text{Cs}$ в лесных экосистемах**

На рис. 4 представлен прогноз на 20 лет динамики содержания  $^{137}\text{Cs}$  в компонентах древостоя лесных ландшафтов. На рис. 5 представлен прогноз динамики содержания  $^{137}\text{Cs}$  в фитомассе лесных ландшафтов на 20 лет в гипотетической ситуации повторения аналогичного выпадения через 10 лет после Чернобыльской аварии.

Результаты работы модели подтвердили предположение о важности роли корневых систем в перераспределении радионуклидов в экосистемах. Согласно расчетам максимальная интенсивность поступления  $^{137}\text{Cs}$  через корневую систему составила для элювиального ландшафта – 0,145 % от первоначальной плотности загрязнения в год, для аккумулятивного – 13,2 %, максимальная интенсивность выноса составила соответственно 0,143 и 1,03 %. Получена также количественная оценка влияния подстилки на интенсивность миграции  $^{137}\text{Cs}$  по профилю почвы, вынос за пределы рассматриваемой 15-сантиметровой толщи автоморфных лесных почв с подстилкой по расчетам на модели составил за 10 лет 0% от первоначальной плотности загрязнения, за 20 лет – 0,17 %, при удалении подстилки эти показатели составили 0,01 и 1,48 % соответственно. Вынос за пределы рассматриваемой 15-сантиметровой толщи гидроморфных лесных почв с ненарушенной подстилкой составил за 10 лет 0,75 %, за 20 лет – 31,5 %.

### **Достоинства и недостатки моделей**

Отметим достоинства моделей данной версии. Отбор проб почвы послойно для анализа на содержание радионуклидов - процесс чрезвычайно трудоемкий. Его эффективность во многом зависит от степени неоднородности почвенного покрова (микрорельеф, видовой состав и густота растительности и связанная с этим толщина подстилки, следы деятельности роющих животных и т.д.) и мозаичности выпадений, что влечет

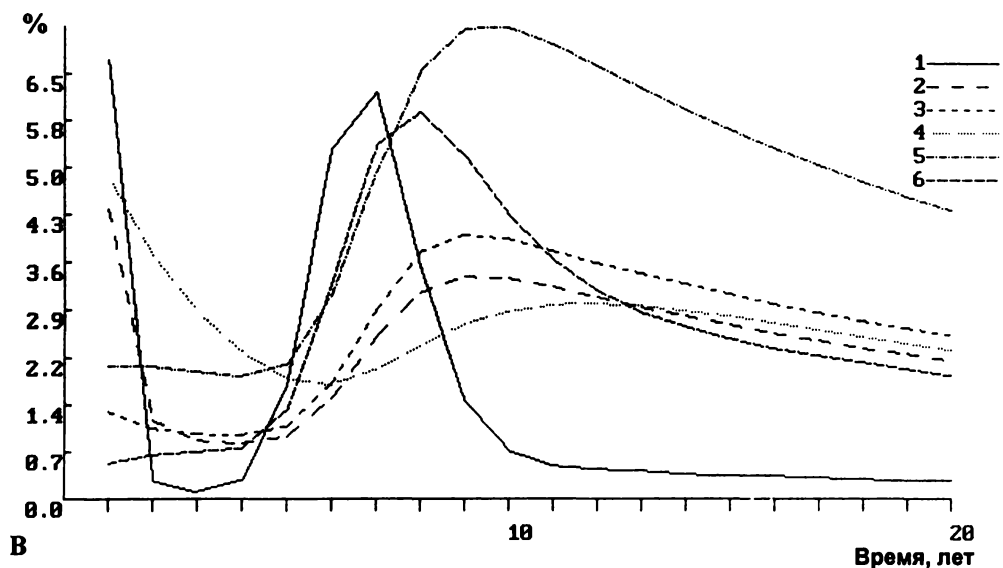
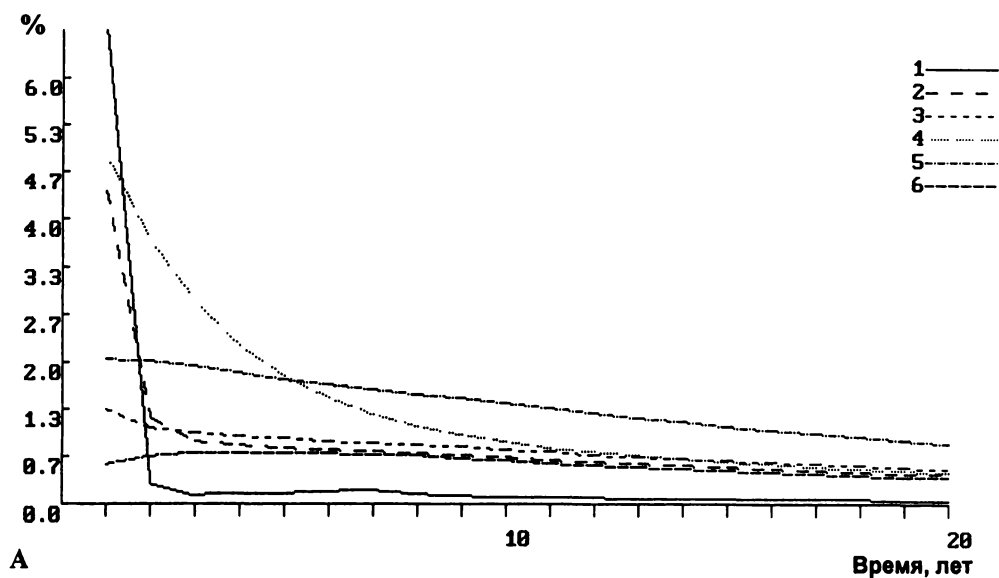
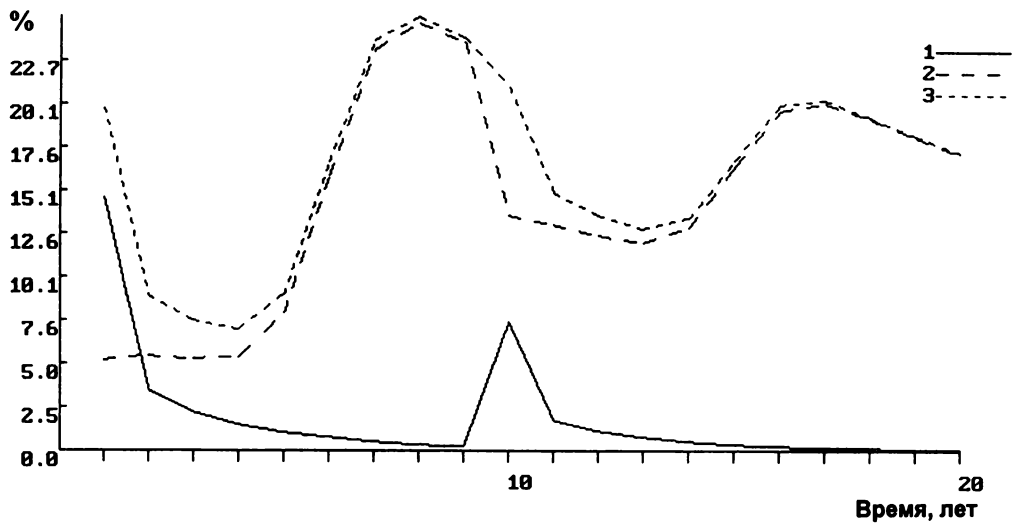
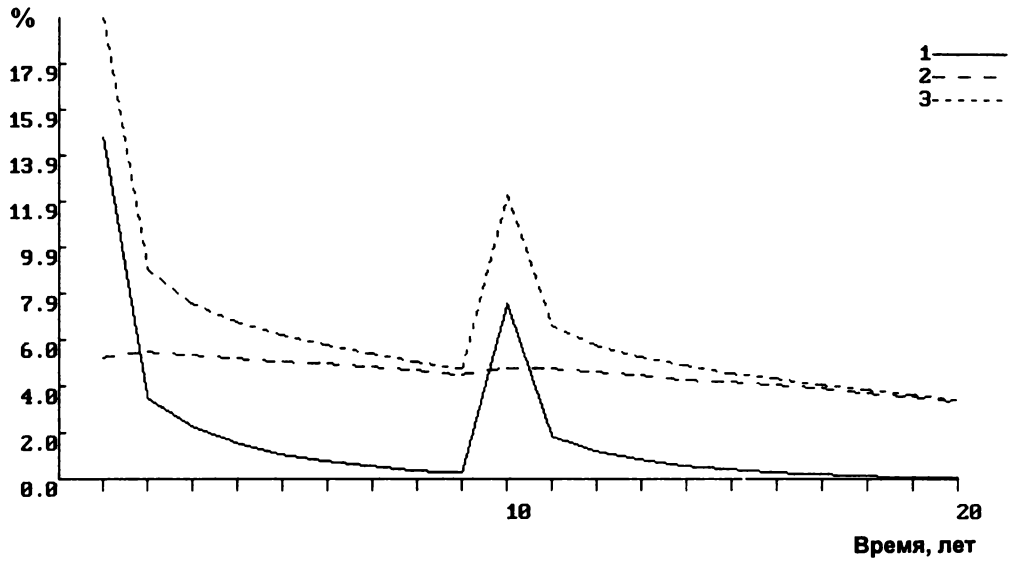


Рис. 4. Прогноз 20-летней динамики содержания  $^{137}\text{Cs}$  чернобыльского происхождения (% от общего загрязнения) в компонентах древостоя автоморфного (А) и гидроморфного (В) ландшафтов: 1 - листья, 2 - ветви, 3 - древесина, 4 - кора, 5 - крупные корни, 6 - мелкие корни



A



B

Рис. 5. Прогноз 20-летней динамики содержания  $^{137}\text{Cs}$  (% от общего загрязнения) в растительном покрове гидроморфного (А) и автоморфного (В) ландшафтов для ситуации двукратного выпадения радиоактивных осадков. Загрязнение: 1 - наружное, 2 - внутреннее, 3 - суммарное

за собой значительное варьирование данных. Для получения реальной картины необходимо проведение большого количества измерений, что зачастую невозможно. Представленные модели ограничиваются минимумом входной информации, необходимо лишь ввести величину суммарной плотности загрязнения и указать гидроморфность ландшафта. Они дают возможность получить послойное распределение радионуклидов по профилю почвы в процентном и абсолютном выражении. При всей своей простоте модели данной версии позволяют оценить опасность попадания  $^{137}\text{Cs}$  в грунтовые воды.

Модели данной версии имеют ряд недостатков. Следует отметить, что верификация моделей проводилась на данных по динамике  $^{137}\text{Cs}$  в слое 0 - 30 см. Это влияет на достоверность нашего прогноза, особенно для гидроморфных почв, в которых уровень грунтовых вод может повышаться и достигать рассматриваемого слоя.

Хотя шаг моделей - 1 день, в моделях не рассматриваются внутригодовые процессы, оказывающие большое влияние на распределение радионуклидов в экосистемах. Это изменение распределения корней по профилю почвы, динамика гидрологического режима почвы. Также не учитывается ежегодное варьирование климатических показателей, в первую очередь выпадения атмосферных осадков, оказывающего существенное влияние на биологическую доступность  $^{137}\text{Cs}$  и интенсивность его внутрипочвенной миграции. Растительный и почвенный субмодули слабо интегрированы. Вследствие этого биологическая доступность  $^{137}\text{Cs}$  в растительном субмодуле описывается регрессионной зависимостью ее от времени, что сужает область применения моделей.

### **Повышение надежности моделей, их универсализация**

Для повышения надежности моделей требуется провести ряд лабораторных исследований по уточнению вклада конвективной и диффузионной составляющих в процессе миграции  $^{137}\text{Cs}$  в почвах различной степени гидроморфности.

Модели необходимо усовершенствовать. Повышение мощности доступных нам вычислительных средств создало предпосылки для детализации рассмотрения изучаемых процессов, разработки и подключения блоков внутригодовой (сезонной) динамики метеопараметров, температуры и влажности почвы, надземной и подземной фитомассы. Это позволит учесть влияние динамики распределения в почве сосущих корней.



гидротермического режима почвы и варьирования климатических показателей на поведение  $^{137}\text{Cs}$ .

Использование высокопроизводительного компьютера позволит также интегрировать растительный и почвенный субмодули, что необходимо для более адекватного моделирования биологической доступности радиоцезия.

Для универсализации моделей на первом этапе можно разработать модели для промежуточных типов почв (полугидроморфных), что позволит прогнозировать поведение  $^{137}\text{Cs}$  при любой степени увлажнения экотопа. На втором этапе предполагается адаптировать модели к воспроизведению крупнодисперсных выпадений (более 10 мкм). Дальнейшая универсализация моделей будет зависеть от наработки субмодулей воспроизведения динамики запасов органического вещества и калия в компонентах фитоценоза и от успеха лабораторных исследований по определению количественных значений параметров моделей для различных типов почв.

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

GENERAL BIOLOGY

# **Н.В. ТИМОФЕЕВ-РЕСОВСКИЙ**

## **И АКСИОМАТИКА ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ**

*Б.М. Медников*

Межфакультетская НИЛ молекулярной биологии и биоорганической химии  
им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет

На протяжении всей своей научной деятельности Н.В. Тимофеев-Ресовский живо интересовался проблемами теоретической биологии и активно участвовал в ее создании. Свидетельством тому может быть его последний доклад 28 февраля 1980 года на заседании Московского отделения Всесоюзного общества генетиков и селекционеров им. Н.И. Вавилова, в том же году опубликованный в № 9 журнала «Природа» под названием «Генетика, эволюция и теоретическая биология».

В этой работе Тимофеев-Ресовский приходит к выводу, что «в настоящее время никакой теоретической биологии, сравнимой с теоретической физикой, нет». Иными словами, биология, в отличие от математики и физики, не аксиоматизирована. Нет более или менее общепринятой совокупности исходных положений, на основании которых можно было бы построить систему непротиворечивых взглядов, охватывающих всю науку о живом. Не так уж важно, как такие исходные положения называть – аксиомами (как в геометрии), принципами (как в физике), началами (как в термодинамике), – главное, чтобы они в данной системе взглядов были абсолютными истинами, поддаваясь проверке практической деятельностью или экспериментом, или строго выводились из принципов той же физики. В дальнейшем я буду их называть аксиомами, как делал ранее (1982).

Есть еще два условия, каким биологические аксиомы должны отвечать. Прежде всего, каждая из них и вся построенная на них система должна быть применима к любому из живых организмов (по возможности не только на Земле) – от вируса до человека. Выпадение какого-либо биологического феномена из нашей системы свидетельствует о том, что наша система неполна. С другой стороны, аксиомы должны быть специфичными только для живой природы. Например, включение в эту систему закона сохранения энергии или второго начала термодинамики будет некорректным (хотя все живые организмы этим законам подчиняются). Однако биологическая

аксиома может быть выведена из положения, имеющего силу в отраслях естествознания, исследующих нижние уровни строения материи (например, в физике и химии).

Н.В. Тимофеев-Ресовский указывал в последних работах два таких, как он называл, общебиологических естественно-исторических принципа. Первым из них он назвал принцип дарвиновского естественного отбора. Это, действительно, одно из практически общепринятых положений общей биологии. В существовании естественного отбора в настоящее время никто не сомневается, даже те исследователи, которые отрицают его значительную роль в эволюции. Вторым принцип разработан самим Н.В. Тимофеевым-Ресовским в ходе обсуждения общих проблем биологии с М. Дельбрюком и П. Дираком в конце 20-х – начале 30-х годов и сформулирован как «принцип конвариантной редупликации дискретных кодов наследственной информации, передаваемых от поколения к поколению» (1980). В цитируемой статье автор указывал, что эта формулировка еще недостаточно строга и совершенна. Действительно, принцип конвариантной редупликации прямо исходит из идеи матричного синтеза генов, выдвинутой Н.К. Кольцовым. При этом для нас не имеет значения то, что Кольцов, оставаясь на уровне знаний своего времени, полагал, что ген имеет белковую природу. Но репликация ДНК, как принято говорить сейчас, или редупликация, как предпочитал называть этот процесс Н.В. Тимофеев-Ресовский, не всегда конвариантна. Уровни конвариантности как раз определяются отбором. Слишком стабильные, инвариантные генетически системы были бы нежизнеспособными при смене внешних условий. Они просто не могли бы эволюционировать. С другой стороны, чересчур лабильные гены, накопив запас мутаций, перестали бы работать. В тех случаях, когда развитие генетически детерминированной структуры выходит из-под контроля отбора, относительно быстро происходит ее редукция (глаза подземных и пещерных животных, крылья нелетающих птиц, потеря легких безлегочными саламандрами, гемоглобина – белокровными щуками и т.д.). Этот процесс, названный И.И. Шмальгаузенем распадом коррелятивных связей (1969), широко распространен в эволюции. Дальнейшее возрастание конвариантности, распространение ее на селективно-значимые структуры, привело бы к быстрому вымиранию вида. Поэтому все рассуждения о том, что ход эволюции тормозится медленными темпами мутационного процесса, не имеют под собой

основания. Мутаций не много и не мало, а ровно столько, чтобы обеспечить эволюционный процесс в нормальных условиях. Техногенное загрязнение биосферы нарушает это равновесие.

Было бы логичным разделить на два принципа (аксиомы) редупликацию (или матричный синтез) и конвариантность (или возникновение изменений генетических структур). Но этого мало. Прежде чем постулировать конвариантность кодов наследственной информации, надо как-то обосновать само их существование. Здесь явно не хватает начальной аксиомы!

В той же работе 1980 года Тимофеев-Ресовский предлагает для обсуждения еще один естественно-исторический феномен. Именно: достаточно ли естественного отбора для объяснения прогрессивной эволюции или же в нашу систему аксиом надлежит ввести еще одну, по сути аналогичную «принципу градаций» Ламарка. Напомню, что «стремление к усовершенствованию» было основным тезисом эволюционного учения Ламарка. Однако принятие этого тезиса вызывало к жизни неразрешимые противоречия, из которых самым невинным была проблема совместного существования высших и низших форм. Ламарк обошел ее, допуская постоянно идущее возникновение жизни, отказавшись от преемственности форм в эволюции. Ясно, что это объяснение в настоящее время имеет только исторический интерес. Последовательное применение принципа градаций вообще выводит эволюционную теорию за пределы научного естествознания – к энтелехии Аристотеля.

Как справедливо отмечал Н.В. Тимофеев-Ресовский, причина неразработанности этой проблемы в том, что «пока нет не то что строгого или точного, но даже мало-мальски приемлемого, разумного, логичного понятия прогрессивной эволюции». Однако вряд ли справедлив его упрек биологам, не удосужившимся до сих пор сформулировать это понятие. Недостатка в попытках не было, но единственной удачей оказалось предложение А.Н. Северцова о разделении расплывчатого понятия «прогресс» на две категории: биологический и морфофизиологический. С первым «прогрессом», по крайней мере, понятно: его можно измерить строго количественно по увеличению численности, биомассы, расширению ареала, возрастанию скорости видообразования. Вряд ли, однако, этот феномен всегда связан с прогрессивной эволюцией и заслуживает этого названия. Скорее, это то, что американцы называют prosperity – процветание, а прогресс – лишь один из способов его достижения.

Морфофизиологическому прогрессу до сих пор не найдено общепринятого определения, и вряд ли это случайно. Только самое общее, на уровне термодинамики и теории информации, определение типа «прогресс – это локальное повышение уровня сложности структуры и понижение энтропии» может удовлетворить большинство исследователей. Дальнейшая конкретизация неизбежно приводит к субъективным оценкам вроде «принципа цефализации». Возможно, в линии, ведущей к человеку, опережающее развитие центральной нервной системы действительно может считаться показателем прогрессивной эволюции, хотя человек, став разумным, не всегда это подтверждает своими деяниями. Однако ни к устрице, ни к кольчатому червю этот принцип неприменим. Не следует ли считать, что для каждой эволюционной линии существует свой критерий прогрессивной эволюции? Еще Энгельс отмечал, что каждый прогресс в то же время является регрессом, так как ограничивает развитие в других направлениях. То, что в одной группе является прогрессивным, в другой может оказаться признаком регресса или примитивного состояния. В группе плоских червей нервная система и органы чувств лучше всего развиты у примитивных турбеллярий и трематод - прогресс в развитии одних систем организма, как правило, сопровождается регрессом других.

В конечном счете еще Дарвин хорошо понимал это, считая тот феномен, который мы называем теперь морфофизиологическим прогрессом, не самоцелью, а лишь средством для выживания. Организмы прогрессируют лишь в тех случаях, когда усложнение структур способствует их выживанию, борьбе за существование. Но если прогресс морфофизиологический лишь один из путей прогресса биологического, нет нужды возводить способность к нему в ранг основополагающего принципа - аксиомы. Из уже цитированной работы Тимофеева-Ресовского ясно видна его точка зрения: «ведет ли естественный отбор обязательно к прогрессивной эволюции - *хочется верить, что ведет*» (курсив мой. - *Б.М.*). Мы вправе трактовать постановку этой проблемы Тимофеевым-Ресовским как своего рода риторический вопрос, но никак не прямое указание на необходимость воскрешения ламаркэра «закона градаций». Это важно подчеркнуть, ибо статья Тимофеева-Ресовского может быть истолкована по-другому. Так, В.И. Корогодин отмечает (1985), что, «...как пишет Тимофеев-Ресовский, посылка, содержащаяся в этой триаде (т.е. в сочетании наследственности, изменчивости и отбора. - *Б.М.*), недостаточна, чтобы объяснить такой важнейший общебиологический

феномен, как прогрессивное развитие жизни». Мимолетно высказанное сомнение уже трактуется как утверждение. Но в дальнейшем В.И. Корогодин усложнение генома, ведущее к повышению надежности передачи генетической информации, прямо связывает с его селективной ценностью, т.е. возвращается на дарвиновский путь. Однако дело уже сделано: у невнимательного читателя складывается твердое убеждение, что Тимофеев-Ресовский вернулся к Ламарку. Как мы видим, это далеко не так.

Вновь обратимся к процессу аксиоматизации биологии. Полагая, что все основные принципы для создания теоретической биологии уже сформулированы в разное время разными исследователями, я как-то сделал попытку объединить их в непротиворечивую, необходимую и достаточную систему (1982, 1984). Сначала эта система состояла из четырех аксиом. Потом С.П. Панушко (в то время студент-математик) предложил разделить четвертую аксиому на две (аксиома усиления и аксиома отбора). В результате система стала, на мой взгляд, логичнее.

Н.Г. Яблоков и Ю.Г. Юсуфов, рассматривая ее, удачно предложили назвать каждую аксиому (или принцип, как они ее называют, пользуясь физической терминологией) по фамилиям исследователей, ее впервые сформулировавших или обосновавших. Это также удачное нововведение, так как мне приходилось встречать не очень завуалированные упреки в плагиате, хотя я с самого начала подчеркивал, что несу ответственность не за сами аксиомы, но лишь за их компоновку в систему.

Развивая предложения Яблокова и Юсуфова, можно прийти к выводу, что некоторым аксиомам следует присвоить имена нескольких авторов: как выдвинувших их впервые, так и окончательно их обосновавших прямым экспериментом или сведением к более общим закономерностям термодинамики или квантовой физики. Рассмотрим еще раз эту систему, а также выводы, которые можно трактовать как теоремы биологии.

1. Аксиома Вейсмана - фон Неймана (аксиома структуры, по С.П. Панушко). Сформулировать ее можно так: *все живые организмы должны быть единством фенотипа и программы для его построения – генотипа, передающейся по наследству из поколения в поколение*. Впервые это положение было выдвинуто Вейсманом (фенотип = сомагенотип = зародышевая плазма). Фон Нейман доказал его строго математически, исходя из основных положений теории информации.

Известно, что клетки, теряющие генотип (например, эритроциты млекопитающих), теряют и способность к размножению и исправлению повреждений. Нервные клетки, в норме не делящиеся, сохраняют вместе с ядром и способность к росту и репарации. Наконец, генотипы могут существовать и за счет чужого фенотипа (эндогенные вирусы).

Теоретики неоднократно пытались предложить мысленные эксперименты, в которых фигурируют организмы без генотипа, т.е. передающие по наследству не описание структуры, а саму структуру. Так, А.Б. Флоринский, в критическом письме в редакцию журнала «Наука и жизнь» рассматривает гипотетические автоматы, соединенные парами, как сиамские близнецы. Один из них строит свою копию, используя как образец другой автомат, а затем они меняются местами. Не следует упрекать подобную систему в чрезмерной сложности (в конце концов, в онтогенезе живых организмов реализуются и более изощренные модели, типа чередования поколений и так далее). Уязвимость всех подобных моделей в другом. Историческое развитие жизни с приспособлением и усложнением структур немислимо без принципа кодировки, сжатия информации. По наследству передается не только нуклеотидная последовательность, но и возможность построения по заключенной в ней программе первичных последовательностей белков (аминокислотных последовательностей), время и интенсивность их синтеза, расположение клеток и их дифференциация и т.д. – вплоть до безусловных рефлексов и способности развивать условные. Г. Патти справедливо указывает, что «...процессы простого матричного копирования недостаточны для эволюции путем естественного отбора. Там, где нет различия между генотипом и фенотипом, или между описанием признака и самим признаком (иными словами, где нет процесса кодирования, который связывает описание с описываемым путем сведения многих состояний к одному), не может быть эволюции путем естественного отбора».

Из этой аксиомы естественным путем вытекает возможность феномена, присущего только живой природе, – чередования поколений, осуществляемого согласно передающимся по наследству программам, она же удовлетворительно разрешает многовековой спор сторонников теорий преформации и эпигенеза.



2. Аксиома Кольцова - Крика - Уотсона. *Генетическая программа синтезируется матричным путем. В качестве матрицы, на которой строится ген будущего поколения, используется ген предшествующего ему поколения.*

Эта аксиома носит имя Н.К. Кольцова, впервые выдвинувшего идею матрицирования гена, и Ф. Крика и Дж. Уотсона, расшифровавших структуру двойной спирали ДНК, из которой со всей непреложностью вытекал механизм ее полуконсервативного матричного синтеза. Из всех основополагающих принципов общей биологии этот наиболее разработан, уже сейчас можно видеть пути его дальнейшего развития.

Прежде всего, реализоваться матрицирование гена может только в открытой системе с подводом энергии и структурных элементов, необходимых как для синтеза программы, так и для репарации ее повреждений и синтеза эффекторной системы фенотипа. При этом поступающие извне структурные элементы с затратой энергии *ассимилируются*; параллельно идет противоположный процесс *диссимиляции* – деградации систем организма, являющихся источником энергии или отслуживших свой срок до структур с минимумом свободной энергии. Таким образом, из второй аксиомы неизбежно вытекает необходимость обмена веществ. Обмен веществ многие до сих пор считают аксиомой биологии, наивно полагая, что при этом следуют Энгельсу. Но Ф. Энгельс сам писал в «Анти-Дюринге», что «...с обменом веществ мы не подвигаемся ни на шаг вперед, ибо тот своеобразный обмен веществ, который должен объяснить жизнь, в свою очередь, сам нуждается в объяснении при посредстве жизни». Обмен веществ не самоцель, а вторичное явление, не аксиома, а теорема. Более того, Энгельс назвал и то, более фундаментальное, свойство жизни, из которого обмен вытекает, – самообновление химических составных частей организмов (т.е. репликацию и репарацию в современной терминологии, самоподдержание и самовоспроизведение).

Можно сослаться также и на Э. Шредингера, писавшего: «...представляется нелепостью, чтобы существенным был именно обмен веществ. Любой атом азота, кислорода, серы и т.д. так же хорош, как и любой другой того же рода. Что могло бы быть достигнуто их обменом?» (1947). Естественно, признание обмена веществ вторичным феноменом по сравнению с редупликацией по Тимофееву-Ресовскому отнюдь не ставит под сомнение важность для биологии этого принципа.

Второе, не менее важное следствие, вытекающее из рассматриваемой нами аксиомы, касается темпа матрицирования или количества копий, снимаемых с исходной. Поясню это примером. Считается, что Эдисон изобрел звукозапись. Однако каждая запись на восковом валике его фонографа существовала только в единственном экземпляре, как первые дагерротипы или последние фотографии по системе «Поляроид». Лишь запись на плоском диске позволила получить неограниченное число копий, т.е. осуществить матрицирование.

Фонографу Эдисона соответствовал бы в природе некий организм, который раз в жизни приносил бы одного потомка, а затем погибал, как единорог из «Голубиной книги». Однако с гена-матрицы можно получить, хотя бы в принципе, неограниченное число копий. При возможности совместного существования этих копий мы получаем рост численности организмов по экспоненциальному закону. Фактически из второй аксиомы можно вывести в принципе всю теорию динамики численности популяций (что, в общем, и сделано, в значительной мере интуитивно).

Есть еще одно положение, претендующее на роль основного закона биологии, но, на мой взгляд, являющееся следствием матричного принципа. Одним из величайших открытий молодого Пастера было установление факта оптической (зеркальной) изомерии химических соединений с асимметрично расположенным атомом углерода – и асимметрии живой природы в этом отношении. Все аминокислоты в белках земных организмов левые, а сахара-пентозы в нуклеиновых кислотах правые, хотя термодинамически зеркальные изомеры равновероятны. Чистоту зеркальной изомерии вслед за Пастером считают важнейшим признаком жизни, ее изначальным свойством.

Однако и левые сахара, и правые аминокислоты отнюдь не чужды живой природе. В качестве примера можно привести хотя бы правые аминокислоты в пептидах бактериальных оболочек и некоторых антибиотиках белковой природы, вроде грамицина. Но не все эти соединения синтезируются нематричным путем. Отсюда следует, что оптическая асимметрия живой природы (хиральность) является следствием матричного принципа.

В самом деле, представим рацемический, состоящий из правых и левых пентоз полимер - аналог нуклеиновой кислоты, какой мы можем получить в эксперименте. Сможет ли он реплицироваться? Нет, потому что азотистые основания – аденин,

гуанин, цитозин и тимин (или урацил) в последовательности «торчат» в разные стороны и комплиментарного гомолога образовывать не могут. А при синтезе белка только левые аминокислоты могут присоединяться к своим адаптерам – транспортным РНК, скелет которых образован правыми пентозами. Рацематная ДНК термодинамически вероятнее, но не может реплицироваться, а потому исключается из эволюции. Здесь соблюдается тот же принцип, что и при образовании фосфодиэфирных связей в нуклеиновых кислотах. Известно, что во всех земных ДНК и РНК распространены связи 3'-5' (между третьим и пятым атомами углерода в соседних пентозах, если считать от атома, к которому присоединены азотистые основания). Но в экспериментах по абиогенному синтезу несравненно чаще возникают связи другого типа (3'-3', 5'-5' и т.д.). Можно было, конечно, возвести это в какой-либо исходный, аксиоматического толка, биологический принцип. Однако нам хорошо известно, что при помощи этих связей возникают ветвящиеся полимеры, неспособные к репликации, у которых процесс возникновения комплиментарной нити обрывался бы на первой вилке. К редупликации способна лишь неветвящаяся нуклеиновая кислота, образованная мономерами хиральности одного знака.

В связи с этим возникает вопрос, имеющий до открытия во Вселенной новых форм жизни чисто теоретическое значение, – какие особенности ДНК характерны для всех полимеров, выполняющих роль генотипов, а какие присущи жизни лишь в земном ее варианте? Ясно, что наследственные матрицы должны быть линейными, одномерными и неветвящимися. Как справедливо указывал М.В. Волькенштейн (1963), плоские двумерные матрицы затрудняли бы диффузионные процессы, а на трехмерных была бы невозможна репликация. Дальнейшее уточнение свойств наследственных программ, которые еще предстоит открыть в космосе, может быть только гипотетическим:

- 1) Н.К. Кольцов предполагал, что при репликации возникают двойные гомологичные нити генов (подобное тянется к подобному). Мы теперь знаем, что вторичная структура ДНК образована водородными связями между комплиментарными, а не идентичными звеньями цепи полимера. Всегда ли это так или же где-то реализуется механизм, предложенный Кольцовым? Быть может, принцип комплиментарности обязателен для матрицирования вообще – ведь типографский

набор, печать и оттиск с нее, негатив и позитив не идентичны, а комплиментарны друг другу.

- 2) Возможно ли образование матричных макромолекул из мономеров с симметричной структурой? Если это так, то оптическая асимметрия ДНК, РНК и белков является атрибутом жизни лишь в ее земном варианте и правило Пастера нельзя распространять на всю Вселенную.

Можно сформулировать немало таких проблем, которые в будущем, несомненно, станут объектом анализа теоретиков биологов. Например: обязательна ли для жизни АТФ или возможны другие макроэрги, не на основании фосфатных групп? И так ли обязательны макроэрги вообще? Ведь энергия может накапливаться впрок, например на мембранах (энергия разности потенциалов).

3. Аксиома Дарвина - Тимофеева-Ресовского. *В процессе передачи из поколения в поколение генетические программы в результате многих причин изменяются случайно и ненаправленно, и лишь случайно эти изменения оказываются приспособительными.*

Эти предположения непосредственно восходят к дарвиновской неопределенной изменчивости. С 1859 года они редко оспаривались, хотя утверждения о том, что неопределенная изменчивость не может быть материалом для эволюции, можно слышать и по сей день. Чаще всего оспаривается ненаправленность изменений генетического материала вследствие терминологической ошибки - отождествления ограниченности и направленности. Этот вопрос был рассмотрен мною ранее (1984).

В конечном счете ненаправленная, неопределенная изменчивость (конвариантность) непосредственно вытекает из аксиомы Кольцова с учетом второго начала термодинамики. Конвариантность - это и есть прирост энтропии в системе генофонда эволюционирующей популяции. Интуитивно это понимали уже первые генетики, но лишь Н.В. Тимофеев-Ресовский еще в ранних работах и обсуждениях с М. Дельбрюком, П. Дираком и К. Циммером пришел к выводу, что основа конвариантности заключается в квантовом механизме нарушений структуры генного материала. Эти ранние работы, конца 20-х – начала 30-х годов, практически

недоступны исследователям, т.к. стали уже библиографической редкостью.<sup>1</sup> Поэтому я излагаю их по более поздней статье. В ней, в первую очередь выражена преемственность идей, восходящих к Дарвину: «мы ... совершенно иными и новыми путями возвращаемся к классическому утверждению Дарвина о случайности и ненаправленности вариаций, служащих материалом для естественного отбора и связанного с ним эволюционного процесса».

Пути действительно были новыми и иными! Подытожив ранние работы с К. Циммером и М. Дельбрюком, Н.В. Тимофеев-Ресовский приходит к выводу, что в мутагенезе наблюдается статистичность, неопределенность, двоякого рода. Одну из них можно назвать классической, термодинамической, она обуславливается термодинамическими флуктуациями. Этот путь возникновения конвариантности недавно проанализирован С.Е. Бреслером (1981), убедительно показавшим, что большинство спонтанных мутаций обусловлено помехами репликации («тепловым шумом»). В принципе, мутагенез можно было бы уподобить банальной химической реакции с очень высокой (50 ккал/моль) энергией активации, если бы не одно обстоятельство, о котором редко вспоминают физики и химики: гены никогда не бывают представлены в молевых количествах. Поэтому статистичность оборачивается здесь полной непредсказуемостью, имея дело с популяцией живых организмов, мы никогда не сможем предсказать, какая из мутаций произойдет первой.

Статистичность второго рода непосредственно вытекает из определения, данного Н.В. Тимофеевым-Ресовским и К. Циммером, так называемого радиуса эффективности объема, образно говоря, размера этой ахиллесовой пяты гена, попав в которую квант энергии вызывает мутацию. Из этих прямых измерений следовало, что эффективный радиус не более чем на порядок превышает атомные размеры. Поэтому необходимо признать и статистичность второго рода – квантовую. Статистичность эта принципиального характера, т.к. вытекает из соотношения неопределенностей В. Гейзенберга. В цитируемой статье авторы прямо указывают, что «...для индивидуальных микрофизических явлений типичен принципиальный дуалитет, на который основывается принципиальная же статистичность явлений и процессов».

---

<sup>1</sup> Кстати, было бы полезно издать сборник основополагающих работ Н.В. Тимофеева-Ресовского, так как многие его идеи и в наше время выдвигаются без ссылки на автора (например, Эйген, 1983), находя, по остроумному выражению Галилея, «милосердных приемных отцов».

Далеко не все исследователи признают необходимость квантово-механического анализа биологических процессов. В частности, М.В. Волькенштейн исходит из того, что организмы и входящие в их состав молекулы биополимеров слагаются большим числом атомов и поэтому биологические процессы объяснимы на классической основе.

4. Четвертая аксиома, на мой взгляд, - *это так называемый принцип усилителя (или усиления)*, сформулированный Николаем Владимировичем. Суть его в том, что изменения генетического материала, происходящие на квантовом уровне в процессе становления фенотипа, усиливаются – до уровня макротела. Как ни странно, сам Н.В. Тимофеев-Ресовский о нем не упоминал, а ведь от него зависит возможность усложнения структуры организмов в процессе эволюции – морфофизиологический процесс. Многократно усиленные квантовые изменения генотипа становятся доступны селективным процессам. Это аксиома Тимофеева-Ресовского.

5. И вот теперь мы переходим к последней, пятой аксиоме – аксиоме Дарвина: *многократно усиленные изменения генетических программ подвергаются отбору условиями внешней среды.*

Осмелюсь высказать предположение, что эти пять аксиом: аксиома Вейсмана – фон Неймана, аксиома Кольцова – Крика – Уотсона, аксиома Дарвина – Тимофеева-Ресовского, аксиома Тимофеева-Ресовского и, наконец, аксиома Дарвина являются основополагающими принципами биологии и из них можно вывести все биологические феномены не только на Земле, но и во всей Вселенной.

**САМООРГАНИЗАЦИЯ МАТЕРИИ.**

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ**

**SELF-ORGANIZATION OF MATTER.**

**BIOLOGICAL EVOLUTION**

# ГЕНЕРАЦИЯ ЦЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

*Д.С. Чернавский, Н.М. Чернавская*

Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва

## 1. Введение

Слова «генерация информации» по звучанию ассоциируются с генерацией потенциала, возникновением структуры и т. п. Создается впечатление о том, что эти процессы можно и должно рассматривать в рамках точных наук, точнее, в рамках синергетического подхода. Именно этот подход мы и будем использовать.

С другой стороны, генерация ценной информации по существу является синонимом понятия творчества и имеет непосредственное отношение к мышлению. Эти понятия относятся к гуманитарным наукам. Более того, распространено мнение о том, что творчество и мышление суть атрибуты духовной части жизни, которая не подвластна точным наукам.

Предмет сообщения представляет собой попытку построить мост между гуманитарными и точными науками, или, иными словами, «алгеброй гармонию поверить».

Возникновение (генерация) информации происходит повседневно в человеческом обществе - это очевидно. То же происходило и в живой природе, то есть при биологической эволюции, что также не вызывает сомнения, и этому вопросу посвящена книга Корогодиных «Информация - основа жизни» [1].

Менее очевидно то, что ценная информация может возникать в неживой природе. Тем не менее именно это имело место на нашей планете, когда из неживого возникла жизнь. Поэтому проблема возникновения жизни является наиболее ярким примером генерации новой информации и эволюции ее ценности.

К этому примыкает другой, не менее важный вопрос о спонтанном возникновении цели, поскольку ценность информации зависит от цели, с которой она генерируется.

В неживой природе, как принято думать, цели вообще не существует, и развивается она по законам физики. Иными словами, в физике и химии законен вопрос "почему", а не вопрос "для чего". В живой природе остается в силе вопрос "почему", но наряду с ним становится актуальным вопрос: "для чего", "с какой целью". Иными



словами, отличительной особенностью живых существ является их способность к целеполаганию.

Можно сказать, что неживая природа превратилась в живую в тот самый момент, когда в ней появилось "желание" или "цель жизни". Отсюда следует, что модель, описывающая этот процесс, имеет не только биологический, но и методологический аспект.

Мы рассмотрим эти проблемы на языке математических моделей, основанных на законах физики и химии. Будем использовать методы теории динамических систем, в чем, собственно, и заключается синергетический подход.

Работы в этом направлении начались четверть века тому назад [2-5], и сейчас оно активно развивается [6-10].

Следует специально отметить стимулирующую роль Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского в становлении и развитии этого направления. Его роль не тривиальна. В 1975 г. Николай Владимирович говорил, что поставленную задачу решить невозможно. При этом глаза его азартно горели и видно было, что саму задачу он оценивает очень высоко.

Когда человек масштаба Тимофеева-Ресовского ставит задачу, говорит, что она актуальна и ее можно и нужно решить, - это вдохновляет. Когда тот же человек говорит, что эта задача непосильна, это вдохновляет еще больше.

Ниже мы постараемся показать, что задачу решить можно, и тем не менее Н.В. Тимофеев-Ресовский по большому счету прав. На пути решения этой задачи возникли другие, еще более фундаментальные, решать которые ещё предстоит.

## **2. Некоторые определения**

*Информация.* Сейчас предложено несколько (даже много) определений этого понятия. Коллекция их собрана в [11] и обсуждается в [10]. Среди них есть определения типа «информация есть сведения», «информация есть инструкция» и «информация есть оператор».

Обилие определений означает, что общепринятого определения ещё нет, что естественно, поскольку это направление науки еще развивается. Мы будем использовать определение, которое по духу и смыслу ближе всего к определению Каствлера [12].

- Информация есть запомненный выбор одного варианта

из нескольких возможных и равноправных. (1)

Слово “запомненный” здесь выделено, поскольку в дальнейшем будет играть очень важную роль. Оно относится к фиксации информации. Вообще говоря выбор может и не запоминаться (то есть тут же забываться). Такой выбор будем называть микроинформацией. Запомненный выбор (в отличие от незапоминаемого) будем называть макроинформацией.

Во всех информационных процессах используется макроинформация (запоминаемая).

Поэтому далее под информацией мы будем понимать только запоминаемую информацию и приставку “макро” опустим.

Отметим, что утверждение о связи информации с физической энтропией относится только к *микро*-, но не к *макро*информации. Реальная информация с энтропией никак не связана, а слова «информация есть негэнтропия» – не более чем затяннувшееся недоразумение (подробнее см. [10]).

Слова “возможных и равноправных” в нашем определении означают, что варианты выбора принадлежат одному множеству и априорные различия между ними не велики. В идеале варианты могут быть полностью равноправны и равновероятны, но могут и отличаться. В этом случае слово “равноправные” означает, что априорные вероятности различных выборов - величины одного порядка.

Определение (1) отличается от предыдущих в следующем.

Во-первых, оно четко, понятно и широко используется в естественных науках. Конструктивность его проверена на многих примерах [5, 13-15]. Это определение не противоречит другим, когда речь идет о реальных задачах. Так, определение информации как инструкции или оператора в конкретных случаях сводится к указанию, какой именно выбор следует сделать в том или ином случае.

Во-вторых, согласно этому определению информация предстает как нечто конкретное и “приземленное”, ощущение чего-то “сверхъестественного и романтического” в нем отсутствует, исчезает ореол “божественного”. Можно считать это недостатком определения, поскольку именно это ощущение привлекает многих людей и вдохновляет их на подвиги (научные, не научные и лженаучные).

Тем не менее именно это определение позволяет понять такие тонкие явления, как возникновение жизни, механизмы мышления, с естественнонаучной точки зрения. Иными словами, построить мост между естественными науками и гуманитарными.

В-третьих, определение (1) допускает введение меры - количества информации (о чем пойдет речь ниже).

Подчеркнем еще одну особенность определения (1). Слово “выбор” - отглагольное существительное. Его можно понимать в двух смыслах: как процесс и как результат процесса. Разница примерно такая же, как между судопроизводством и приговором суда. В определении Каствлера выбор понимается как результат процесса, но не как сам процесс. Именно в этом смысле (то есть как “приговор”) оно конструктивно, и именно в этом смысле оно используется в реальных задачах.

*Количество информации.* В общем случае, когда делается выбор одного варианта из  $n$  возможных (реализующихся с априорной вероятностью  $p_i$ ,  $i=1,2,\dots,n$ ), количество информации выражается формулой

$$I = -\sum_i^n p_i \log_2 p_i ; \quad i=1,2, \dots, n. \quad (2)$$

Если все варианты равновероятны, то есть  $p_i = 1/n$ , то

$$I = \log_2 n .$$

Отметим, что часто отождествляют количество информации с самой информацией, чего не следует делать. Количество информации отнюдь не передает всех свойств информации, в то время как последние играют очень важную роль.

*Рецепция информации* - процесс, в результате которого выбор делается однозначно на основе предсуществующей или полученной извне информации (то есть навязанный выбор).

*Генерация информации* - процесс, в котором выбор делается случайно в условиях недостатка имеющейся информации.

*Ценность информации* зависит от цели, с которой она генерируется или рецептируется. По предложению Бонгарда [16] и Харкевича [17] ценность выражается как

$$W_i = \log_2 \frac{p_i}{p} , \quad (3)$$

где  $p_i$  - вероятность достижения цели после выбора  $i$ -го варианта,  $p$  - априорная

вероятность достижения цели до выбора любого варианта. Если до выбора варианта все вероятности одинаковы, то  $p = 1/n$ . Если  $p_i > p$ , то ценность положительна. В противном случае ценность информации отрицательна и такая информация называется дезинформацией.

В реальных задачах, как правило, фигурирует не просто информация, а *ценная* информация. Часто это упускают из внимания, полагая, что неценная информация - вообще не информация. Последнее ведет к недоразумениям.

*Информационная система* - этот термин будем употреблять по отношению к системе, которая способна: 1) рецептировать, 2) запоминать и 3) генерировать макроинформацию. Не всякая динамическая система является информационной. Так, термодинамически равновесная система не может генерировать макроинформацию и, следовательно, не является информационной.

Кроме того, современные информационные системы способны: а) использовать информацию для достижения цели и б) обрабатывая информацию, извлекать из нее ценную. В частности, такими возможностями обладают живые объекты. Однако, дабы избежать осложнений, мы пока не будем вводить условия (а) и (б) в определение информационной системы.

Перечислим условия, которым должна удовлетворять информационная система на языке теории динамических систем.

1. Система должна быть мультистабильной (по крайней мере бистабильной). Это означает, что у системы должно быть  $n \geq 2$  устойчивых состояний и может быть осуществлен *выбор* одного из них.

2. Выбранное состояние может считаться *запомненным*, если оно сохраняется достаточно долго. Для этого необходимо, чтобы оно было абсолютно устойчивым (то есть действительные части всех его чисел Ляпунова должны быть отрицательными). Такие системы называют *диссипативными*<sup>1</sup>.

3. Системы, способные генерировать информацию, должны содержать хаотический *перемешивающий слой*. Он образуется, когда в упорядоченной системе

---

<sup>1</sup> Термин происходит из механики, где он означает, что кинетическая энергия системы постепенно уменьшается и переходит в тепло (диссипирует), что и обеспечивает устойчивое нахождение системы в точке минимума потенциальной энергии (то есть отрицательность чисел Ляпунова). Сейчас термин *диссипативная* используют в теории динамических систем, даже если в данной системе понятия *кинетическая* и *потенциальная энергия* смысла не имеют.

возникает хаотический режим, который затем снова сменяется упорядоченным режимом, но отличным от исходного и содержащим большее количество информации. Наличие перемешивающего слоя является необходимым условием развития. Поэтому он имеет место во всех процессах возникновения ценной информации: биологической эволюции, развитии организма, творчестве и мышлении.

В динамической системе перемешивающий слой определяется как область фазового пространства, обладающая следующими свойствами:

(1) Все траектории, выходящие из заданной области начальных условий, попадают в перемешивающий слой.

(2) Внутри перемешивающего слоя поведение траектории хаотично, то есть энтропия Колмогорова достаточно велика, система глобально неустойчива и временной горизонт прогнозирования мал.

(3) Все траектории, попавшие в перемешивающий слой, выходят из него и попадают в динамический мультистационарный слой, в котором существуют по меньшей мере два устойчивых стационарных состояния.

От странного аттрактора перемешивающий слой отличается свойством (3).

### **3. Математические модели возникновения цели и генерации ценной информации**

Будем использовать аппарат теории динамических систем, который позволяет четко сформулировать такое понятие, как “цель”, и проследить пути ее достижения.

Для этого рассмотрим класс динамических, удовлетворяющих следующим условиям:

1. Мы будем рассматривать автономные динамические системы, поскольку наша задача – проследить самопроизвольное возникновение цели внутри нее. В неавтономных системах цель может задаваться извне.

2. Система должна состоять из объектов нескольких (по крайней мере двух) различных типов, принадлежащих одному множеству. Это позволит считать, что объект  $i$ -го типа обладает информацией в смысле Кастлера. Примером таких объектов служат, например, молекулы оптически активных веществ, которые могут существовать в двух изомерных формах: правой и левой.

3. Автономная динамическая система, состоящая из упомянутых объектов (элементов), может обладать информацией, если она мультистабильна, то есть имеются несколько (по крайней мере два) стационарных устойчивых состояний. Свойство мультистабильности зависит от взаимодействия элементов. Ниже будем рассматривать только мультистабильные (в частности бистабильные) системы.

4. Информация, которой обладают элементы, по типу может совпадать с информацией всей системы, но может и не совпадать. Выбор стационарного состояния всей системы при этом не имеет отношения к выбору, который происходит при возникновении ее элементов. В этом случае будем считать, что информация, возникающая в системе (при выборе стационарного состояния), не совпадает по типу с информацией ее элементов.

5. Условия генерации и запоминания информации накладывают дополнительные ограничения на вид динамической системы.

Во-первых, решения системы должны слабо меняться при перестановках индекса  $i$ . В предельном случае система должна быть симметрична по отношению к перестановкам индекса. Это необходимо для того, чтобы выбор  $i$ -го варианта не был предопределен заранее.

Во-вторых, система должна содержать члены “возникновения” и “исчезновения” элементов  $i$ -го типа. Поэтому можно ввести время жизни каждого элемента  $\tau_j$ , которое меньше времени существования всей системы (последнее формально бесконечно). Каждый элемент может запомнить свою информацию только на время порядка своего времени жизни. Запоминание на более долгое время возможно, если имеет место автокаталитическое воспроизводство. Это означает, что  $i$ -й элемент способствует возникновению объектов того же типа. Отметим, что свойство автокатализа характерно для живых объектов, однако оно имеет место и в неживых системах, в частности, во многих химических реакциях. Таким образом, это условие, весьма важное для последующего, не является ограничением, отбирающим только живые объекты.

6. Для описания генерации информации (то есть случайного выбора) необходимо, чтобы в динамической системе существовал перемешивающий слой.

Учитывая изложенные выше замечания, можно предложить в качестве информационной динамическую систему вида

$$\partial u_i / \partial t = (1/\tau_i) u_i - \sum_{j \neq i} b_{ij} u_i u_j - a_i u_i^2 + D_i \Delta u_i, \quad i, j = 1, 2, 3, \dots, n; \quad (4)$$

Здесь  $u_i$  – число (или, точнее, концентрация) элементов  $i$ -го типа, то есть в каждом элементе уже сделан выбор одного из  $n$  вариантов и, следовательно, каждый элемент обладает информацией  $i$ -го типа.

Член  $(1/\tau_i)u_i$  описывает автокаталитическое воспроизводство;  $\tau_i$  – характерное время этого воспроизводства (авторепродукции).

Член  $b_{ij} u_i u_j$  описывает антагонистическое взаимодействие элементов разного типа. Этот член отрицателен и означает, что при встрече двух разных объектов оба погибают.

Член  $a_i u_i^2$  описывает эффект “тесноты”, то есть гибель при встрече двух одинаковых элементов, за счет, например, конкуренции за субстрат.

Член  $D_i \Delta u_i$  описывает возможность миграции (или диффузии) элементов в пространстве.

Частные случаи системы (4) обсуждались в литературе применительно к различным конкретным процессам.

Во-первых, уравнения (4) использовались для описания возникновения единого биологического кода [2, 8]. В качестве элементов в этом случае рассматривались простейшие белково-нуклеотидные комплексы - гиперциклы (термин предложен Эйгеном [3]). Это еще не живые объекты, но обладающие способностью стать ими.

Во-вторых, простейший вариант уравнений (4) при  $n = 2$  использовался для описания нарушения киральной симметрии [7].

Во всех упомянутых случаях антагонистическое взаимодействие имеет простой физический смысл: при встрече двух разных элементов образуется объект, неспособный далее к автокаталитическому воспроизводству.

Обсудим качественные свойства системы (4) на простейшем примере, когда параметры  $\tau_i$ ,  $b_{ij}$ ,  $a_i$  и  $D_i$  одинаковы и, следовательно, не зависят от индекса  $i$ , что обеспечивает равноправие элементов разного типа. Обозначим их просто  $\tau$ ,  $b$ ,  $a$  и  $D$ . Тогда удобно представить (4) в безразмерном виде, введя переменные:

$$t' = t/\tau, \quad u'_i = b\tau u_i, \quad a' = a/b, \quad x' = x/\sqrt{D\tau} = x/l, \quad (5)$$

где  $x$  - пространственная координата и  $l = \sqrt{D\tau}$  - длина диффузии.

При этом система (4) примет вид

$$du'_i/dt' = u'_i - \sum_{j \neq i} u'_i u'_j - a'_i u'^2_i + \Delta u_i. \quad (6)$$

Далее мы будем работать с системой (6) и штрихи опустим.

Свойства системы существенно зависят от величины параметра  $a$ .

Случай  $a < 1$  означает, что антагонизм между различными элементами сильнее, чем конкуренция между одинаковыми. В этом случае в системе (6) имеются  $N$  устойчивых стационарных состояний. В них присутствуют только элементы определенного типа; например, в  $j$ -м состоянии  $u'_j = a^{-1}$  и все остальные  $u_{j \neq i} = 0$ . Такие состояния мы будем называть *чистыми*. Имеется нулевое стационарное состояние (все  $u_i = 0$ ); оно неустойчиво. Симметричное состояние, в котором все  $u_i$  одинаковы и равны  $u_i = \bar{u} = (N - 1 + a)^{-1}$ , тоже неустойчиво (типа седла).

В случае  $a > 1$  имеется одно устойчивое симметричное состояние и все другие неустойчивы. В этом случае система не мультистабильна и, следовательно, не является информационной.

Рассмотрим свойства решений уравнений (6) в случае  $a < 1$  в ограниченной области пространства размером  $L$ , границы которой непроницаемы.

В случае, если размеры области  $L$  меньше или порядка длины диффузии, то все элементы успевают перемешиваться. При этом градиенты концентраций выравниваются и член  $\Delta u_i$  стремится к нулю. Нетривиальные эффекты возникают при  $L \gg l$ . Процесс развития системы четко делится на ряд этапов (или стадий).

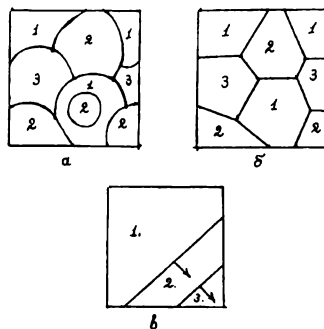


Рис. 1. Этапы развития системы (6): а – мозаика; б – паркет; в – IV стадия.

I. Образование “чистых” областей (кластеров), в которых преобладают элементы определенного типа (разные для разных областей). Это происходит в силу



неустойчивости симметричного состояния. Если число конкурирующих типов  $N$  достаточно велико, то первая стадия развивается медленно. Если оно порядка двух-трех, то первая стадия протекает быстро.

II. Расширение кластеров до момента, когда все пространство будет покрыто мозаикой из “чистых” областей и границ между ними. Пример такой мозаики приведен на рис. 1а (в случае  $N=3$ ). Характерные размеры областей мозаики  $l_{11}$  и характерное время их образования  $\tau_{11}$  зависят от подвижности элементов и имеют следующий порядок:  $l_{11} \cong l$ ,  $\tau_{11} \cong 1$  (или в размерных величинах  $l_{11} \cong l = \sqrt{D\tau}$ ;  $\tau_{11} \cong \bar{\tau}$ ).

III. Выпуклые и вогнутые границы между областями не стабильны. С течением времени они превращаются в плоские. При этом уменьшается ареал обитания кластера, имевшего выпуклую границу. Кластеры, которые целиком погружены в область другого типа (например, кластер 2 на рис. 1а) и имеют всюду выпуклую границу, исчезают.

В результате число кластеров уменьшается (рис. 1б). Образуется структура типа паркета с плоскими границами между кластерами. Толщина этих границ порядка длины диффузии  $l$ .

IV. Четвертая стадия протекает существенно медленнее. Антагонистическое взаимодействие происходит лишь на фронтах раздела между кластерами. Побеждает тот кластер, который перед этим захватил больший ареал обитания. Фронты движутся в направлениях уменьшения ареала обитания меньших кластеров. Однако движение это очень медленное. В случае, если области обитания обоих конкурирующих кластеров  $L_i$  и  $L_j$  достаточно велики, скорость фронта  $v$  мала в меру  $v \sim \exp(-L_i/l)$ , где  $L_i$  – размер наименьшей области обитания.

В конце процесса паркет исчезает и вместо него остаются слои с движущимися границами (см. рис. 1в). Заканчивается процесс, когда наибольший кластер займет все доступное пространство. Образовавшееся чистое состояние устойчиво и далее не эволюционирует.

Важно, что первые три стадии носят стохастический характер, конечный результат на этих стадиях однозначно не предсказуем. Эта стадия играет роль перемешивающего слоя.

Четвертая стадия формально может рассматриваться как динамическая. Нужно, однако, иметь в виду, что в начале этой стадии движение плоских фронтов весьма чувствительно к внешним случайным воздействиям.

Полностью динамическим процесс становится, когда один из кластеров занимает львиную долю всего пространства. На этом этапе результат предсказуем и даже тривиален.

Такими свойствами обладают решения системы (6) в случае, когда пространство однородно и коэффициенты диффузии постоянны. Если в пространстве имеются области или узкие полосы, где миграция затруднена (коэффициент  $D$  понижен, имеются препятствия), то сценарий развития событий изменяется. Фронты раздела не выпрямляются, а располагаются по линиям препятствий. Паркет не образуется, вместо него появляется картина, напоминающая политическую карту Евразии, где государственные границы тоже следуют линиям препятствий. Эта картина стабильна, и единого кластера во всем пространстве не образуется. Стабильность нарушается, если с течением времени длина диффузии увеличивается и становится больше ширины полосы препятствий. Тогда снова начинается передел областей обитания.

Хаотические стадии в этом сценарии тоже существуют. Во-первых, на ранних этапах, когда размеры кластеров меньше областей беспрепятственного расселения, события развиваются по первому сценарию. При этом предсказать, какой именно кластер будет господствовать в данной области, невозможно. Во-вторых, при увеличении длины миграции тоже наступает хаос, и сказать заранее, кто именно будет владеть миром, тоже невозможно.

Подчеркнем: мы обсуждаем здесь свойства решений уравнений (6) и не претендуем на описание исторических событий, хотя что-то похожее (в частности, хаос) в них тоже имело место.

Отметим также, что основные качественные свойства модели (4) сохраняются и в том случае, когда система *a priori* не симметрична. Так, если в системе (4) параметры  $\tau$ ,  $b$ , и  $a$ , хотя и различны, но одного порядка (то есть отличаются не более чем в два-три раза), то в ней также существуют  $N$  чистых устойчивых стационарных состояний. Размеры их областей притяжения сопоставимы. При этом элементы какого-либо  $j$ -го типа могут вытеснить всех остальных, даже не обладая априорными преимуществами.

Возвращаясь к основной теме, отметим, что система (6) удовлетворяет условиям 1-6, то есть является информационной. Это позволяет на примере модели (6) поставить вопрос о ценности информации, обсудить генерацию ценной информации и ее эволюцию. Для этого необходимо сформулировать в рамках модели, что такое цель.

Понятие цели в современной теории информации предполагает, что объект, обладающий целью, взаимодействует с другими объектами (в частности себе подобными). Отсюда следует, что в рамках автономной динамической системы целью может обладать каждый элемент, но не вся система в целом.

Зная в рамках моделей (4) и (6) поведение всей системы и ее элементов, можно сказать, что

*целью каждого элемента является сохранение своей информации  
на достаточно долгое время.* (A)

Уместно сделать ряд замечаний.

1. Определение цели допускает несколько, в принципе эквивалентных, формулировок. Например, можно сказать, что *целью является выбор такой информации, которая сохранится в будущем.* Можно также сказать, что *целью является распространение своей информации на всю систему.*

Эти формулировки отличаются лишь акцентами. Так, слово “сохранить” подчеркивает пассивное поведение, слова “распространить” или “выбрать” имеют более активный характер. Однако в нашей модели, описывающей, в частности, неживые объекты, поведение элементов определяется моделью и эмоциональные акценты несущественны.

2. Применительно к живым объектами, в частности к биологической эволюции, цель – сохранение своей информации – представляется очевидной. Она в зависимости от ситуации соответствует выживанию индивидуума или вида.

3. Формулировка единой цели для всех элементов в системе (6) не исключает появления многих различных целей в более сложной системе. Дело в том, что система (6) не претендует на описание иерархической многоуровневой информационной системы. Модель (6) описывает информационную самоорганизацию системы на данном уровне.

Чтобы описать другие уровни, необходимо учесть, что все элементы чистого (например,  $j$ -го) состояния в действительности не одинаковы, но не по главному признаку (который мы обозначили индексом  $j$ ), а по другим, дополнительным признакам. Тогда конечное  $j$ -е чистое состояние можно рассматривать как начальное (не чистое) на другом уровне.

4. Определение (А) не следует смешивать с целевой функцией всей системы (Б). Последнюю можно сформулировать как стремление к любому из чистых состояний. Однако это утверждение имеет другой смысл, чем выражение (А). Цели элементов и целевая функция всей системы могут совпадать лишь на последней стадии, когда почти все элементы обладают одинаковой информацией, поведение системы динамично и результат полностью предсказуем.

5. Положение (А), с одной стороны, является просто констатацией свойств решений системы (Б), с другой стороны, по отношению к живым существам оно совпадает с дарвиновским принципом борьбы за существование. Таким образом, положение (А) применимо как к неживым объектам (со свойствами 1-6), так и к живым. Можно сказать, что модель (Б) описывает возникновение способности к целеполаганию у объектов со свойствами 1-6.

6. Используя модель (Б) и понятие «цель» в форме (А), можно поставить и решить вопрос о ценности возникающей информации. При этом оказывается, что ценность информации зависит от времени. В начале процесса она равна нулю и по мере развития становится либо максимально положительной, либо отрицательной [5, 10].

Ценность информации зависит также от стадии процесса и от времени, на которое она запоминается. В рамках модели можно выделить два типа информации: конъюнктурную (прагматическую) и прогностическую, ценности которых на разных этапах процесса могут отличаться даже по знаку. Так, прогностическая информация с конъюнктурной точки зрения может рассматриваться как дезинформация.

7. Модель (4) и ее модификации можно использовать для описания эволюции не только биологической, но также и других систем, где возникала ценная информация. Так, в эволюции языков и истории науки можно найти много примеров генерации конъюнктурной и прогностической информации и эволюции их ценностей. Во всех

примерах можно проследить стремление сохранить «свою» информацию и защитить ее от «чужой». Часто такие примеры носят драматический характер.

#### 4. Заключение

Уместно обсудить вопрос: есть ли цель у неживой природы?

По этому поводу существуют две точки зрения.

Первая заключается в том, что у неживой природы цели нет. Она развивалась в соответствии с законами природы и этого достаточно для описания процессов.

Вторая состоит в том, что у неживой природы и даже у каждой части ее (подсистемы) цель есть и эта цель - достижение своего аттрактора, то есть устойчивого конечного состояния.

Первая точка зрения достаточно распространена среди представителей естественных наук. Согласно ей информация в процессах эволюции неживой природы возникла и накапливалась, но ценность ее была равна нулю, поскольку цель отсутствовала. Иными словами, ценная информация в неживой природе отсутствует. Именно поэтому в науках о неживой природе уместен вопрос «почему» и не уместен вопрос «для чего». Именно поэтому понятие «информация» практически не использовалось (да и сейчас редко используется) при описании процессов в неживой природе. Это понятие просто не нужно, и использование его не конструктивно.

Вторая точка зрения на первый взгляд тоже имеет основание. Более того, на заре современной науки люди предпочитали формулировать законы природы теленомически, как стремление к некоторой цели.

Так в механике появился принцип наименьшего действия, эквивалентный законам динамики гамильтоновых систем. В термодинамике второе начало формулировалось как стремление энтропии замкнутых систем к максимуму. В более общем случае обсуждалось стремление динамической системы к аттрактору как ее цель.

Эти подходы были (и остаются) конструктивными в случае, когда решение динамической системы единственно (при заданных условиях), то есть аттрактор один и он заранее предопределен. Если движение неустойчиво и конечных состояний

(аттракторов) может быть несколько, то утверждение “целью является свой аттрактор” лишено смысла (поскольку не известно, который из них «свой»).

Приведем пример: можно сказать, что целью тунгусского метеорита была тунгусская тайга (и действительно, какую же еще цель мог преследовать метеорит, будучи тунгусским?). Можно сказать также, что если шарик в рулетке попал в красную лунку, то это и была его, шарика, цель. Ясно, однако, что и то, и другое не более чем забавная игра слов.

Таким образом, сформулировать динамическую задачу в форме достижения цели для всей рассматриваемой системы можно, но только в случае, если аттрактор один и попадание в него заранее предопределено.

Однако именно в этом случае информация не возникает.

Иными словами, в неживой природе если есть «цель» (целевая функция), то нет информации, если возникнет информация, то нет цели.

Способность к целеполаганию и сама «цель» могут возникнуть и у объектов промежуточных между живыми и неживыми (у гиперциклов, о которых шла речь выше), то есть в системах, удовлетворяющих условиям 1-6. В этих системах понятия «информация», «цель» и «ценная информация» становятся конструктивными и содержательными. Однако как только такая система возникает, она становится живой.

Подведем итог.

Модель (4) позволяет описать возникновение цели и ценной информации. Таким образом, поставленную задачу в первом приближении можно считать решенной. Это стало возможным в связи с существенным развитием теории динамических систем и в особенности теории динамического хаоса и перемешивающего слоя.

Развитие этих направлений привело к необходимости переосмыслить некоторые понятия точных наук, такие как причина (следствие), бесконечно большое (малое) и т.п. Эти задачи относятся не только к биологии, но и к науке в целом. Сейчас эти вопросы остаются дискуссионными.

Таким образом, тогда, четверть века назад, Н.В. Тимофеев-Ресовский был прав. В рамках чисто детерминистического подхода, характерного для классических точных наук, задачу о возникновении и цели жизни решить было невозможно. Перед нами

пример того, как фундаментальные проблемы биологии вырастают до уровня общенаучных.

### Список литературы

1. Корогодина В.И., Корогодина В.Л. Информация как основа жизни. Дубна: Феникс, 2000.
2. Chernavskaya N.M., Chernavskii D.S. // J. Theor. Biol. 1975. **53**. P.13-20.
3. Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. М.: Мир, 1973.
4. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая Биофизика. М.: Наука, 1984; Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975.
5. Чернавский Д.С. Синергетика и информация. М.: Знание, 1990.
6. Иваницкий Г.Р., Медвинский А.Б., Циганов М.А. // УФН. 1994. **164**. С.1041-71.
7. Аветисов В.А., Гольданский В.И. // УФН. 1996. **160**. С.873-890.
8. Chernavskaya N.M., Chernavskii D.S. // Viva Origino. 1996. Vol.24. P.307-320.
9. Абарбанель Г.Д.И., Рабинович М.И., Сильверстон А., Баженов М.В., Хуерта Р., Сущик М.М., Рубчинский Л.Л. // УФН. 1996. **166**. С.363-390.
10. Чернавский Д.С. // УФН. 2000. **170**. 157-183.
11. Мелик-Гайказян И.В. Информационные процессы и реальность. М.: Наука. Физматлит, 1997.
12. Каствлер Г. Возникновение биологической организации. М.: Мир, 1967.
13. Блюменфельд Л.А. Проблемы биологической физики. М.: Наука, 1977.
14. Волькенштейн М.В. Общая биофизика. М.: Наука, 1978.
15. Волькенштейн М.В., Чернавский Д.С. //Известия АН СССР, серия. Биолог.1979. **4**. С. 531-550.
16. Бонгарт М.М. Проблема узнавания. М.: Наука, 1967.
17. Харкевич А.А. Теория информации. Распознавание образов. М.: Наука, 1973.

# СУДЬБА ИДЕЙ Н.В.ТИМОФЕЕВА-РЕСОВСКОГО ОБ УНИВЕРСАЛЬНОЙ РОЛИ «ПРИНЦИПА УСИЛИТЕЛЯ» В ПРИРОДЕ

*Г.Т. Гурия*

Гематологический научный центр РАМН,  
Ново-Зыковский проезд, 4а, Москва, 125167, Россия

Влияние, оказанное Н.В.Тимофеевым-Ресовским на эволюцию взглядов научного сообщества в XX веке, исключительно велико. Современная генетика, радиобиология, теория микроэволюции немыслимы без работ Н.В.Тимофеева-Ресовского [1]. Менее широко известно, в какой мере выдвинутые Н.В.Тимофеевым-Ресовским идеи оказали влияние на развитие современных представлений о самоорганизации далеких от равновесия систем, в том числе биологических. Цель настоящих заметок показать универсальное значение сформулированного Н.В.Тимофеевым-Ресовским “принципа усилителя” [2] и смежных идей о авторепродукции биологических структур (см., например, [3]). По-видимому, значение этого круга идей выходит за рамки биологии и естествознания в целом, они охватывают и самовоспроизводимые «долгоживущие» явления в культуре [4, 5].

В XX веке идеи о самовоспроизводстве и усилении сыграли центральную роль в развитии естествознания. Вряд ли можно переоценить создание теории цепных реакций в химии, атомной физике, теории горения и физике лазеров. Эти идеи легли в основу разнообразных индустриальных технологий. Стержневым элементом любого цепного процесса является способность входящих в него субстанций (или активных частиц) воспроизводить самих себя. В химических системах это может обеспечиваться за счет автокаталитических реакций, в атомной физике речь идет о размножении нейтронов, в физике лазеров – квантов излучения и т.д.

Развитие этих взглядов в химии и физике [6] шло параллельно с развитием идей о матричном копировании в биологии [7, 8]. Именно благодаря матричному копированию элементов наследственности биологические системы демонстрируют способность к самовоспроизводству. Более того, в ряде ситуаций этот процесс может принимать самоускоренный, лавинообразный характер.



Суть сформулированного Н.В.Тимофеевым-Ресовским и Р.Ромпе “принципа усилителя” в том, что «для перекодирования наследственной информации в макроскопические свойства организмов необходим специальный физический процесс – механизм «усилителя» [2]. “Основное ядро проблемы об усилителе в области биологии составляет вопрос о том, в какой мере статистические исходные единичные явления усиливаются до макрофизических эффектов (которые, таким образом, являются также в основе своей статистическими) и в какой степени такие процессы играют роль в управлении развитием онтогенеза и филогенеза” [2]. Проблема в том, каким образом статистические по своей природе, индетерминированные, по представлениям школы Н.Бора, микрофизические атомные и молекулярные события и процессы управляют макроскопическими и внешне весьма регулярными процессами роста и развития организмов.

В биологии трансляция информации с одного уровня масштабов на другой, более высокий, реализуется повсеместно. При этом в ряде случаев на смену индетерминизму и «статистичности» свойств микромира приходят черты макроскопической пространственной упорядоченности. Последние устойчиво воспроизводятся из поколения в поколение. Это и заставляет думать о существовании универсального общего «принципа усиления» в природе.

«Насколько велика роль таких первично-случайных и усиленных, регулирующих биологических процессов в жизни организмов, - пишет в 1959 году Н.В.Тимофеев-Ресовский, - мы пока судить не можем, ибо наши знания об элементарных биологических явлениях, особенно в онтогенетическом плане, еще очень отрывочны и недостаточны». Было непонятно и то, в какой мере структурное макроскопическое упорядочение является следствием действия механизмов масштабного усиления.

В то же время было совершенно ясно, что именно усиление (способность к множественной «авторепродукции» [3]) дает шансы биологическому виду выжить в борьбе за существование. В ходе эволюции механизмы биологического усиления, эффективность их включения и выключения в зависимости от внешних обстоятельств должны были совершенствоваться.

Последующее развитие этих взглядов показало, насколько они содержательны. Из работ, выполненных в 60-70-е годы, прежде всего укажем на работы М.Эйгена.

показавшего, что самовоспроизводство макромолекул невозможно без существования своеобразных кинетических циклов их взаимопревращений – гиперциклов [9]. По Эйгену, гиперциклы являлись первичными самовоспроизводимыми кинетическими структурами, возникшими на заре добиологической молекулярной эволюции. Эйген и Шустер продемонстрировали, что гиперциклы без усиления (или же с недостаточно большим усилением) не смогли бы выжить в борьбе с внешними обстоятельствами и конкурентной борьбе с себе подобными [10]. В свете этого стало понятно фундаментальное значение принципа усиления: без него, по Эйгену, было бы вообще невозможно самопроизвольное зарождение жизни и самоорганизация ее форм.

Общие идеи о роли процессов внутреннего самоусиления в разнообразных физико-химических и биологических системах получили развитие в работах И.Р.Пригожина, его учеников и последователей [11]. Было показано, что широкий круг далеких от равновесия систем демонстрирует способность к спонтанной самоорганизации, т.е. к переходу в состояния с пространственно-временной организацией из исходно неупорядоченных состояний. В числе таких неравновесных систем наиболее важное место занимает открытая Б.П.Белюсовым система химических автокаталитических реакций [12]. Изучение круга неравновесных явлений в этой системе, выполненное в конце 60-х - начале 70-х годов, открыло новую страницу в современной теории нелинейных распределенных возбудимых систем [13, 14].

Более того, оказалось, что «принцип усилителя» лежит в основе циклических самоускоренных автоколебательных и автоволновых неравновесных явлений не только в химических, но и в биологических системах. К числу таких явлений относятся колебания при гликолизе, генерация и распространение нервного импульса, внутриклеточные колебания кальция и ряд других [15,16]. По сути, все биологические сигнальные системы так или иначе эксплуатируют в своей работе принцип усиления. Именно вследствие способности к локальному внутреннему усилению открывается возможность эстафетной передачи незатухающего сигнала на макроскопические расстояния в реальных биологических системах. Без этого, в частности, немислимо функционирование нейронов.

По современным представлениям, формирование макроскопических структурных признаков на ранних этапах онтогенеза обусловлено действием своеобразных

усилительных механизмов в кинетике ключевых метаболитов (морфогенов) [17-19]. Получили развитие соответствующие физико-математические методы описания активных и возбудимых сред, т.е. пространственно-распределенных сред, обладающих способностью к внутреннему усилению сигналов [20-24]. Оказалось, что широкий круг критических явлений в далеких от равновесия системах самой различной природы обладает чертами сходного окологрнического поведения [25]. Неравновесные переходы в нелинейных возбудимых системах оказалось естественным трактовать с позиций теории катастроф [26].

Недавно в научный обиход вошло новое понятие – возбудимая среда с активным восстановлением [27]. Речь идет о средах, в которых внутреннее усиление присуще не только процессам генерации возбуждения, но и процессам, направленным на его гашение, т.е. на восстановление исходных свойств возбудимой среды. Такого рода процессы могут быть обусловлены взрывным самоускоренным производством ингибитора возбуждения. Выяснилось, что процессы неравновесного структурообразования в средах с активным восстановлением носят весьма необычный и причудливый характер [28].

Представления о возбудимых средах с активным восстановлением продолжают развиваться как в общем теоретическом отношении, так и в связи с возможной ролью такого рода процессов при агрегатных превращениях в динамике свертывания крови [29-31]. Система свертывания крови в силу своего физиологического назначения призвана обеспечивать остановку кровотечений. Среди других биологических систем регуляции она привлекает внимание своим сверхвысоким (доходящим до  $10^9$ ) коэффициентом усиления. В основе ее работы лежит сложный многоступенчатый каскад ферментативных реакций, который в реальных сосудах обычно запускается в окрестности места повреждения сосудистой стенки. Изучение петель положительных и отрицательных обратных связей в сети протеолитических реакций регуляции свертывания показало, что автокаталитические стадии должны иметь место как при наработке тромбина, основного активатора реакций тромбообразования [32], так и при генерации ингибиторов свертывания [33].

Скорость наработки активных форм ключевых метаболитов (факторов системы свертывания) – сериновых протеаз – из их неактивных форм, циркулирующих

постоянно в крови, определяет пороговые свойства и интегральные коэффициенты усиления на главных этапах формирования тромбов. Исключительно важным является то, что быстрота срабатывания каскада системы свертывания существенным образом определяется уровнем предсуществующих в крови неактивных форм факторов свертывания. В свою очередь, уровень последних помимо прочего детерминируется генетически. Известные генетические нарушения определяют дефицит отдельных факторов (например, факторов VII и IX при гемофилиях А и В) или же их повышенное содержание.

Как следствие, динамические возможности тромбообразования, такие как высота порога активации свертывания или характерные времена тромбообразования, оказываются непосредственно обусловленными генетическими особенностями конкретного человека. Наиболее распространенные мутации и характер вызываемых ими нарушений в кинетике наработки конкретных факторов системы свертывания к настоящему времени достаточно подробно исследованы [34].

Развитые в ГНЦ РАМН теоретические подходы позволяют устанавливать взаимосвязь между величинами концентраций факторов системы, с одной стороны, и величиной порога активации свертывания в конвективных и бесконвективных условиях – с другой. Наибольший интерес при этом, естественно, вызывают ситуации, когда величина порога активации обращается в нуль. Они соответствуют условиям абсолютной потери устойчивости жидкого состояния крови. Проведенный теоретический анализ позволил выявить класс коагулологических и гидродинамических возмущений, вызывающих дестабилизацию жидкого состояния крови. Проанализировано, в какой мере различные генетические нарушения влияют на сужение или расширение класса критически допустимых возмущений.

В экспериментальной системе *in vitro* изучена пороговая гидродинамическая активация процессов свертывания крови. Зарегистрированы несколько качественно различных классов пространственно-временного поведения растущих тромбов в потоке.

В совокупности наши теоретические и экспериментальные данные подтверждают мысль о том, что без ультравысоких коэффициентов усиления в системе регуляции свертывания крови развитие тромбов не в состоянии эффективно противодействовать

конвективному массопереносу. Другими словами, исключительно высокие коэффициенты усиления в каскадных сетях реакций регуляции свертывания призваны в норме обеспечить быстрое и эффективное тромбообразование и остановку кровотечения.

Таким образом, изучение каскадных биохимических механизмов регуляции свертывания крови в настоящее время идейно базируется на выдвинутом Н.В.Тимофеевым-Ресовским “принципе усилителя”. Особенность в том, что в случае с кровью мы имеем дело с очень сильным усилителем. Функционирование систем с таким высоким коэффициентом усиления при их «несанкционированном» запуске (т.е. за пределами нормы) особенно примечательно. Проведенный в нашей работе анализ вариантов “ошибочного” запуска этого усилителя показал, что каскад реакций свертывания может быть активирован во внутрисосудистом русле за счет чисто гидродинамических возмущений (например, связанных со скачками давления). Это может повлечь за собой как локализованное, так и диссеминированное тромбообразование. Чем ниже генетически предопределенная величина порога активации свертывания, тем шире класс возмущений, способных спровоцировать внутрисосудистое тромбообразование [30,31].

Приведенные выше примеры далеко не исчерпывают спектр работ, в которых нашли развитие представления Н.В.Тимофеева-Ресовского о роли “принципа усилителя” в биологии. Без способности к стремительному самовоспроизводству сохранение в биосфере отдельных ее компонентов в течение длительного времени оказывается невозможным. Это дало основание исследователям при развитии аксиоматического подхода к построению теоретической биологии одну из центральных аксиом – «аксиому усиления» назвать именем Н.В.Тимофеева-Ресовского [35,36].

Способность к внутреннему усилению в биологической системе делает возможным ее быструю эффективную реакцию на внешние воздействия. По этой причине усиление лежит в основе всех биологических систем рецепции сигналов, систем узнавания и “раннего оповещения”. По современным представлениям, именно принцип порогового усиления сигналов лежит в основе регуляции высшей нервной деятельности [37,38]. Само по себе формирование условных рефлексов (так же как и ныне модные молекулярные теории обучения) невозможно мыслить без использования

принципа активного усиления (или же активного торможения) сигналов [37]. Интересно, что сходные идеи в общей форме были выдвинуты более столетия назад [39].

Иными словами, выдвинутый Н.В.Тимофеевым-Ресовским в качестве фундаментального принципа организации природы принцип усиления получил в последней четверти XX века свое плодотворное развитие в естествознании при описании макроскопических эффектов в природе с позиций молекулярного и кинетического подходов. Сегодня во многих случаях имеется возможность детально, шаг за шагом, проследить взаимосвязь между отдельными точечными мутациями в ДНК и обуславливаемыми ими макроскопическими последствиями.

К сожалению, не так счастливо, на мой взгляд, сложилась судьба «принципа усилителя» в отношении интерпретации роли сугубо квантовых (в том числе субатомарных) процессов в биологической регуляции. Надежды, высказанные Н.Бором, на открытие каких-либо новых чисто биологических принципов трансформации энергии на квантовом уровне пока не реализовались [40]. Этот круг вопросов еще ждет своих исследователей.

Способность к самовоспроизводству и усилению присуща не только биологическим (в современной терминологии живым) системам. В культуре (в широком понимании этого слова) оба эти фактора – и самовоспроизводство, и усиление – играют ключевую роль. Мы все являемся свидетелями того, какую трансформацию претерпели основные социальные, научные и художественные идеи в течение XX века. Поразительна скорость развития этих процессов, их динамизм и стремительность.

Наиболее быстрые переходы претерпевают системы, склонные к внутренним неустойчивостям, т.е. обладающие большим внутренним усилением (в свете теории устойчивости, системы с положительным максимальным показателем Ляпунова [41]). Эти вопросы, по современным представлениям о нелинейной хаотической динамике сложных систем с частично положительными показателями Ляпунова («У-системы») (т.е. систем, обладающих внутренним усилением), заставляют нас вновь задуматься о горизонтах предсказуемости того мира, в котором живем [42,43].

Перечитывая Н.В.Тимофеева-Ресовского, слушая магнитофонные записи с его голосом, поражаешься его глубокой вере в универсальность законов развития всех форм

культуры, всех ее ветвей, как гуманитарных, так и естественнонаучных. Возможно, причина этого кроется в том, что в центре культуры в широком понимании этого слова всегда стоит человек – отдельный человек [44, 45]. Может быть, единство и целостность культуры в какой-то мере обязаны своим существованием принципу усиления, незримо связывающему события, протекающие на разных уровнях: от квантового (мутации генов) до организменного, социального, геологического и биосферного. В результате в культуре все оказывается взаимосвязанным.

Дошедшие до нас из глубокой древности вечные проблемы, касающиеся добра и зла, хаоса и порядка, предсказуемости и непредсказуемости ясно показывают, что “старые” культурные подходы и “слои мысли” не умирают бесследно [46,47]. Они как бы “засыпают на время” (консервируются). Складывается впечатление, что имеет место своеобразное “спорообразование” в культуре. За счет него, по-видимому, идет туннелирование идей и передача информации из поколения в поколение (или даже через несколько поколений), минуя хорошо известный в современной науке “main stream” [48].

С эволюционной точки зрения в самом “биоразнообразии” идей и способов их «инкрустации» в культурный контекст эпохи залог стабильности развития всей культуры, в том числе той ее части, которую сегодня принято называть естествознанием. Каким идеям и когда “просыпаться” в культуре, диктует Время. Суть в том, что заложенные в основу самовоспроизводства элементов культуры принципы усиления позволяют делать такого рода “пробуждение” внезапным, заранее непредсказуемым. По-видимому, так часто возникающие метаморфозы в культуре, в полной аналогии с их биологическими прототипами, тому яркое подтверждение [48].

От эпохи к эпохе менялись представления людей о причинах и закономерностях устойчиво, раз за разом, воспроизводимых сюжетов и коллизий бытия. Говоря современным языком, существование универсальных принципов и законов «нелинейных метаморфозов» волновало людей задолго до того, как произошло разделение наук на естественные и гуманитарные. Проблемы хаоса и порядка, устойчивой воспроизводимости и «хрупкости» наблюдаемых явлений были известны намного раньше, чем их удалось в соответствии с традициями новейшей истории символично «зашифровать» и математически «реинкарнировать» в конце XX века [52].

Эстетика “полной определенности” как необходимой основы для предсказуемости, повсеместно принятая в математике и физике конца XIX – начала XX века, оказалась поколебленной сначала в рамках квантовой механики [49], затем в математике [50] и, наконец, во всей современной нелинейной науке [42, 51]. Такие понятия, как «самоорганизованная критичность» [43], «странный аттрактор» [51], «хрупкие объекты» [52], вошли в повседневный научный и культурный обиход.

Принципиальная непредсказуемость будущего, по Н.В.Тимофееву-Ресовскому, с одной стороны, делает малопродуктивным планирование научных открытий, а с другой стороны, служит предостережением тем из ученых, кто “со звериной серьезностью” стремится к истреблению миноритарных страт культуры. Такими действиями только сужается “биоразнообразие” науки, т.е. основа для ее выживания в будущем. Ученые не должны недооценивать меру своего сегодняшнего незнания. Похоже, эти, вообще-то «старые», идеи вновь стали обретать особенное звучание [45,53].

Н.В.Тимофеев-Ресовский, безусловно, стоит в одном ряду с выдающимися мыслителями-“глобалистами” XX века, такими как Н.Бор и В.И.Вернадский. Истинное значение и роль принципа усиления в обеспечении всеобщей взаимосвязи явлений в этом мире и пронизывающем всю культуру внутреннем единстве, несмотря на кажущееся разнообразие внешних форм, возможно, еще ждет своего более полного осмысления.

Ввиду всего нашего незнания о мире в особом свете предстает тот факт, что Н.В.Тимофеев-Ресовский познакомил ученых конца XX столетия (в основной своей массе стихийных и идейных материалистов) с глубокой этической максимой о “непостыдной смерти”. Где кончается индивидуальная свобода, в том числе свобода творчества, и где начинается ответственность ученого перед современниками, “духами предков” и потомками?

Вообще говоря, “непостыдная смерть” для ученого в современной отечественной науке, толкуемая широко, может не иметь ничего общего со смертью физической. Под таким углом зрения на предмет замечаешь, что в одних случаях авторы переживают выдвинутые ими идеи. В других – идеи продолжают не только жить, но и «самостоятельно» развиваться после смерти авторов.



Такие факты нельзя понимать иначе, как проявление самовоспроизводства и “принципа усилителя” в культуре. Творения выдающихся людей продолжают жить своей самостоятельной жизнью. Похоже, именно так обстоит дело и с “принципом усилителя”, выдвинутым Н.В.Тимофеевым-Ресовским [35, 36].

Возможно, непостыдная смерть для ученого в вышеприведенном смысле подразумевает, помимо прочего, “консервацию” (в биологических терминах “спорообразование”) оригинальных идей и других “вторичных продуктов творчества”, которые таким образом обретут принципиальную возможность в качестве культурных элементов дойти до наших потомков. Сегодня вряд ли можно представить, сколько таких “культурных спор”, оставленных Н.В.Тимофеевым-Ресовским, еще ждет времени своего пробуждения.

Автор благодарит Российский фонд фундаментальных исследований за поддержку работ по гранту 99-04-48759 «Роль неустойчивостей в динамике крови» и компанию «Demos Internet» (Москва) за содействие в работе.

#### **Список литературы**

1. Альбетс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3-х т. М.: Мир, 1994.
2. Тимофеев-Ресовский Н.В., Ромпе Р.Р. О статистичности и принципе усилителя в биологии // Проблемы кибернетики. – М., 1959. Вып. 2. С. 213-228.
3. Тимофеев-Ресовский Н.В. О механизмах авторепродукции элементарных клеточных структур. Из истории вопроса. // Тимофеев-Ресовский Н.В. Избранные труды. М.: Медицина, 1996. С. 172-202.
4. Лотман Ю.М. Культура и взрыв. М.: Гнозис: Семиотика, 1992.
5. Моисеев Н.Н. Расставанье с простотой. М.: Аграф, 1998. 480 с.
6. Семенов Н.Н. Цепные реакции. М.: Госхимтехиздат. 1934. 555 с.
7. Koltzoff N.K. Physicalish-Chemische Grundlagen der Morphologie // Biol. Zbl. 1928. Bd 48.
8. Кольцов Н.К. Организация клетки. М.-Л.: Биомедгиз, 1936. 652 с.
9. Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. – М.: Мир, 1973. 216 с.

10. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл. М.: Мир, 1982. 272 с.
11. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: от диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М.: Мир, 1979. 512 с.
12. Белоусов Б.П. Периодически действующая реакция и ее механизм // Рефер. по радиац. мед. за 1958 г. М.: Медгиз. 1959. С. 145 (см. также: Автоволновые процессы в системах с диффузией: Сб. ст. Горький: Изд-во ГГУ, 1951. С.176-186).
13. Жаботинский А.М. Концентрационные автоколебания. М.: Наука, 1974. 178 с.
14. Колебания и бегущие волны в химических системах / Ред. Р.Филд, М.Бургер. М.: Мир. 1988. 720 с.
15. Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978. 310 с.
16. Spatio-temporal organization in nonequilibrium systems: contributions to the Dortmunder Dynamische Woche / Ed. S.C.Muller, Th.Plessler. Dortmund: Projekt-Verl., 1992. 290 p.
17. Белинцев Б.Н. Физические основы биологического формообразования. М.: Наука, 1991. 251 с.
18. Kauffman S.A. The Origins of Order. Oxford University Press, 1993. 709 p.
19. Wolpert L. Principles of Development. Oxford University Press, 1998. 484 p.
20. Романовский Ю.М. . Степанова Н.В. , Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М.: Наука, 1984. 304 с.
21. Маркин В.С., Пастушенко В.Ф., Чизмаджев Ю.А. Теория возбудимых сред. М.: Наука, 1981. 275 с.
22. В.Эбелинг. Образование структур при необратимых процессах. М.: Мир, 1979. 280 с.
23. Васильев В.А., Романовский Ю.М., Яхно В.Г. Автоволновые процессы. М.: Наука, 1987. 240 с.
24. Ахромеева Т.С., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г., Самарский А.А. Нестационарные структуры и диффузионный хаос. М.: Наука, 1992. 544 с.
25. Хакен Г. Синергетика. М.: Мир, 1980. 404 с.
26. Арнольд В.И. Теория катастроф. М.: Наука, 1990. 126 с.
27. Гурия Г.Т., Лобанов А.И., Старожилова Т.К. // Биофизика. 1998. Т.43. Вып.3. С.526-534.

28. Лобанов А.И., Старожилова Т.К., Гурия Г.Т. // Математическое моделирование. 1997. Т.9. № 8. С.83-95.
29. Ataullakhanov F.I., Guria G.T., Sarbash V.I., Volkova R.I. // Biochimica et Biophysica Acta. 1988. V.1425. P.453-468.
30. Чуличков А.Л., Николаев А.В., Лобанов А.И., Гурия Г.Т. // Математическое моделирование. 2000. Т.12. № 3. С.76-95.
31. Гузеватых А.П., Лобанов А.И., Гурия Г.Т. // Математическое моделирование. 2000. Т.12. № 4. С.39-60.
32. Davie E.W. Biochemical and Molecular Aspects of the Coagulation Cascade // Thrombosis and Haemostasis. 1995. V.74(1). P.1-6.
33. Атауллаханов Ф.И., Гурия Г.Т. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. I. Гипотеза. // Биофизика. 1994. Т.39. Вып.1. С.89-96.
34. Single Base-Pair Substitutions Causing Venous Thrombosis.  
<http://www.cf.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>.
35. Медников Б.М. *Biologia axiomatica*. М.: Знание, 1982. 136 с.
36. Яблоков А.В., Юсуфов А.Г. Эволюционное учение. М.: Высш. шк., 1998. 336 с.
37. Роуз С. Устройство памяти. От молекул к сознанию. М.: Мир, 1995. 384 с.
38. Кальоти Дж. От восприятия к мысли. М.: Мир, 1998. 221 с.
39. Сеченов И.М. Рефлексы головного мозга. СПб., 1866. 186 с.
40. Bohr N. *Atomtheorie und Naturbeschreibung*. Berlin, 1931.
41. Ляпунов А.М. Избранные труды. М.: Изд-во АН СССР, 1948. 540 с.
42. Пределы предсказуемости / Ред. Ю.А.Кравцов. М.: ЦентрКом, 1997. 256 с.
43. Режимы с обострением. Эволюция идеи: Законы коэволюции сложных структур: Сб. статей к юбилею С.П.Курдюмова. М.: Наука, 1998. 255 с.
44. Фон Хайек Ф.А. Познание, конкуренция и свобода. СПб.: Пневма, 1999. 288 с.
45. Бродский И. Меньше единицы: Избранные эссе. М.: Независимая газета, 1999. 472 с.
46. Крамер С.Н. История начинается в Шумере. М.: Наука, 1991. 235 с.
47. Конфуций. Я верю в древность. М.: Республика, 1995.
48. Корогодина В.И., Корогодина В.Л. Информация как основа жизни. Дубна: Феникс, 2000. 208 с.
49. Гейзенберг В. Физические принципы квантовой теории. Л.-М.: ГТТИ, 1932. 146 с.

50. Клайн М. Математика. Утрата определенности. М.: Мир, 1984.
51. Трубецков Д.И. Колебания и волны для гуманитариев: Учебное пособие для вузов. Саратов: Изд-во ГосУНЦ «Колледж», 1997. 392 с.
52. Де Жен П.-Ж., Бадос Ж. Хрупкие объекты. М.: Мир, 2000. 189 с.
53. Рерих Н. Врата в будущее. Рига: Виеда, 1991. 226 с.

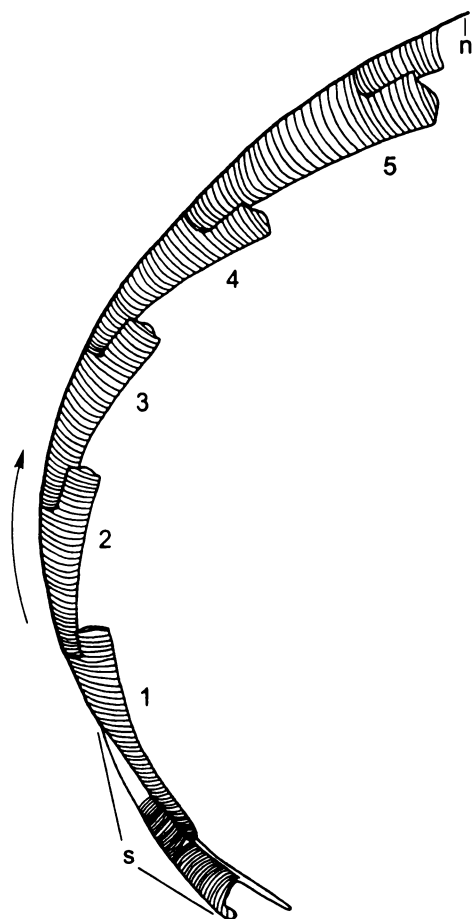
## PHENOGENETICS OF GRAPTOLOID COLONIES

A. Urbanek

Institute of Palaeobiology, Polish Academy of Sciences, ul. Twarda 51/55, PL-00-818  
Warszawa, Poland; e-mail: [urbanek@twarda.pan.pl](mailto:urbanek@twarda.pan.pl)

A colony of planktic graptolites (graptoloids) is a clonal system integrated by physical continuity of zooids (= modules), which are subject to common morphogenetic control and share a common genotype. Graptoloid colonies display a distinct polar organization, expressed in a regular morphological gradient. This gradient may be explained by diffusion, over the long axis of the colony, of a morphogen produced by the founder-zooid. The gradient theory of the organization of the graptoloid colony has been supported by convincing comparative evidence. In accordance with the colony's polar organization, phylogenetic novelties are introduced from either its proximal or distant end. Further evolutionary changes in the colony, observed by generations of palaeontologists, involve both the progression (spreading) of a newly introduced character over a greater number of zooids and an increase in the degree of phenotypic manifestation of a given character. Forty years ago [1, 2] I suggested that the evolutionary changes in graptoloid colonies might be conveniently described by using the terms *expressivity* and *penetrance* introduced by Timofeeff-Ressovsky as early as 1931. While expressivity is a measure of the relative degree (severity) of the phenotypic manifestation, penetrance defines the percentage of individuals carrying the responsible gene and manifesting its effect (percentage of phenotypic effect). The application of Timofeeff-Ressovsky's classical studies on *vti* in *Drosophila* to graptoloid colonies was an audacious idea, indeed. Doing this, I proceeded from a simple assumption that the colony as a clone consisted of zooids with the same genotype. All zooids carry the same genes, but only in some individuals they are expressed phenotypically. Hence we can speak of incomplete penetrance of certain genetic factors. Progression of phylogenetic novelties may be interpreted as increasing penetrance of genetic factors. When all zooids express a given character at least to some degree, the colony features complete penetrance. From the above considerations emerges a clear picture of phenogenetics in graptoloid colonies. One should, however, remember that an increase in penetrance and that in expressivity are distinctly correlated and related to a definite spatial pattern. In other words, in the evolution of graptoloid colonies changes in penetrance and expressivity are functions of the gradient in the distribution of the morphogen which supplies positional information to the growing zooids.

Although the importance and great influence of Timofeeff-Ressovsky studies is a well-known fact, it may be a surprise that among the areas he has influenced are also some aspects of palaeontology. Some 40 years ago I applied, and successfully, I hope, the results of his research on patterns of gene expression to an explanation of the evolutionary changes in the colonies of graptolites, an extinct group of animals.



**Fig.1.** Diagram illustrating the structure and terminology of a proximal part in a monograptid colony composed of a series of zooids arranged along a single axis. Arrow indicates the direction of colony growth. Note the presence of sicula (S), the zooidal tube of the oozoid and a number of zooidal tubes (called thecae , 1-5) and occupied by asexually produced zooids (blastozooids); n is nema, a thread-like prolongation of the apex of sicula, serving as a skeletal axis for the growing colony [3]

What were the graptolites and how did their colonies develop? Graptolites are a fossil group of Hemichordates that lived in the early Palaeozoic, and appeared 500 mln years ago and were closely related to still living pterobranchs. Primitive Cambrian representatives of the group were sessile, but their descendants, the true graptolites, known as graptoloids, were planktic, forming the predominant group of macrozooplankton (Figs. 1-3).

In the Ordovician and Silurian seas they were ubiquitous, being represented by rapidly evolving and extremely widely distributed species, a priceless tool for stratigraphic subdivision and continental correlation. Graptolites knew many ups and downs balancing on the verge of extinction. Tracing their 200-million-year dramatic history is almost as exiting as learning the famous story about the rise and fall of dinosaurs.

The most simple (although secondarily simplified - which is irrelevant to us) graptolite model can be found in Silurian monograptids (Fig. 1). Their colonies consist

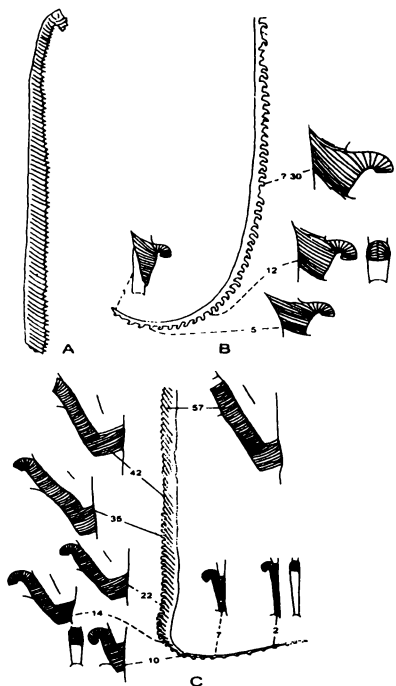
ted of series of individuals interconnected by a string of tissue. They developed asexually by budding from the founder-zooid, the only one that originated from an egg-cell.

Each individual (zooid) produced its own tube (called theca) made of some secreted scleroproteic material capable of preservation in the fossil state. Such fossil skeletal remains preserved in the shape of stipes or branches are the primary source of our information concerning the structure and morphogenesis of graptolite colonies. There is a striking difference between the theca (tube) of the sexually produced founder-zooid (the oozoid, Fig.1, S) and the thecae of all the remaining zooids, which are its progeny produced by budding, that is asexually (Fig. 1, I-5). A graptolite colony is therefore a clone. Consequently, all its members, varying in number from a few to several hundred, share the same genotype. Though this is a fairly obvious conclusion, it had never been formulated before my paper was published in 1960. And what is more important, the consequences of the clonal nature of graptolite colonies had been overlooked. An important conclusion following from their clonality is understanding the remarkable morphological differences within a single colony merely as variation of the expression of the same genes.

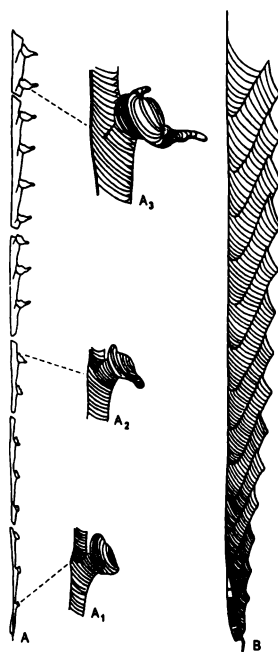
This observation was the starting point of my considerations 40 years ago. There was a remarkable similarity between my problem and the problems Timofeeff-Ressovsky was facing when studying the expression of the *vti* gene in the *Drosophila funebris*. There was a difference, however. In order to ensure that the given recessive gene is really present in all individuals of the studied experimental population Timofeeff-Ressovsky was obliged to use rigid inbreeding of F2 homozygotes. In graptoloid colonies this condition is given *a priori* due to the asexual reproduction from a single zooid, playing the role of the founder of the colony.

In searching for more data on the variation of gene expression I learned about Timofeeff-Ressovsky's papers (especially 1931, 1934) from Hadorn's magnificent monograph on lethal mutations [4]. Timofeeff-Ressovsky was not terribly popular in Poland then. I remember cutting the pages of *Göttingen Wissenschaftliche Nachrichten* as the journal's first reader thirty years after it had been published. Soon I realized that his concept of expressivity and penetrance may be applied to the evolutionary changes observed in graptoloid colonies.

One of the elementary changes in these colonies is the appearance and spreading throughout the colony of a new morphological trait in the structure of the zooidal tubes (thecae). A frequently observed novelty in the thecal characters is curvature displayed as a gradual change from a straight tube to a curved (hooked) one. A considerable variation in the degree of expression of this and many other characters may be seen in successive thecae along the axis of the colony (Figs. 2, 3). Such changes indicate changes in expressivity of certain genes in the development of a single colony. Moreover, when tracing changes of a given theca (say No. 1 or 3) in sequential species (chronospecies) of a lineage, we frequently observe an increase in the degree of curvature, from almost straight to strongly hooked, or even coiled. Such changes are suggestive of changes in expressivity, as defined by Timofeeff-Ressovsky, of a given character (fen !) in the course of phylogeny.



**Fig. 2.** Variation of morphological characters of zooidal tubes (thecae) along the colony axis in A *Didymograptus pakrianus* (Jaanusson), only one branch of the biramous colony presented; B *Monograptus clingani* (Carruthers); C "*Monograptus*" (= *Penero-graptus*) *argenteus* (Nicholson). A, B belong to uniform type and exhibit mainly size gradient, while C represents a biform type, with distinct differences in morphology of proximal and distal thecae [3]



**Fig. 3.** Variation of morphological characters of zooidal tubes (thecae) along the colony axis in A *Cucullograptus aversus* (Urbanek), A1-A3 details of structure of apertural apparatus in thecae within the proximal, medial and distal thecae; B *Pristiograptus dubius* (Suess), thecae with growth bands shown diagrammatically. A is a biform type with the strongest expression of characters in the distal part of the colony, while B is a uniform type exhibiting mainly the size gradient [3]

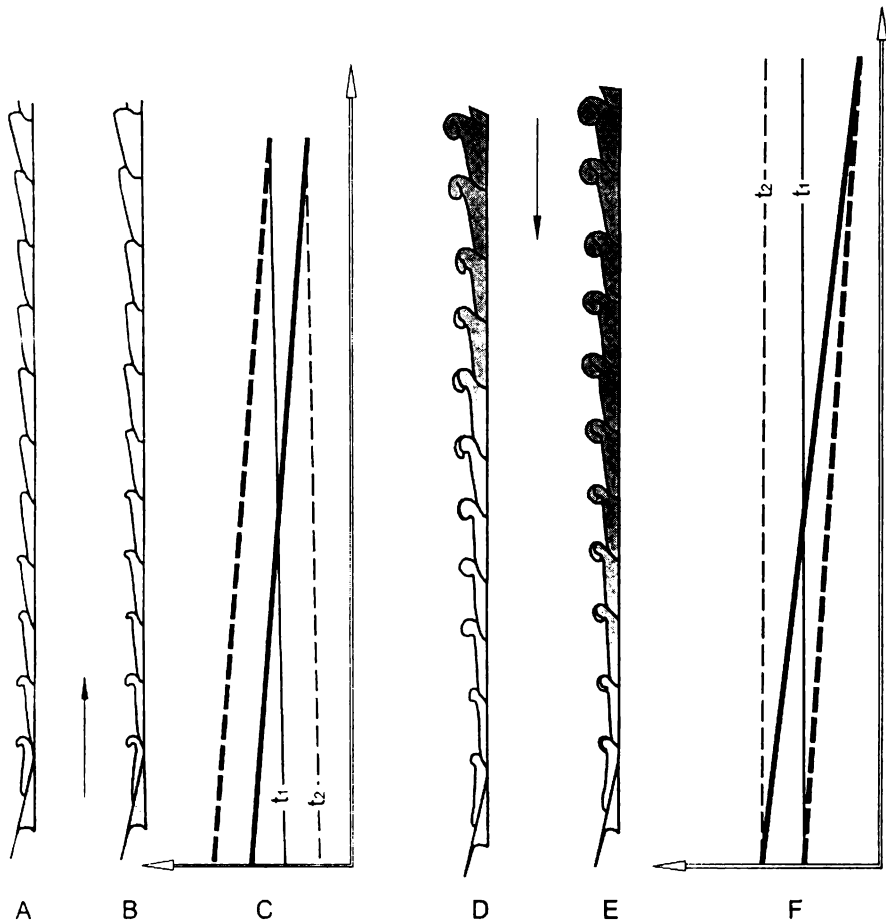


As one can expect such phylogenetic novelties make their first appearance either from the proximal or from the distal end of the colony (Fig. 4 A, D). As has been traced in numerous lineages by a large number of students, the newly appeared characters are primarily expressed only in a few zooids, situated either at one of the ends of the colony. Further evolutionary changes involve gradual spreading of the novel character (frequently an apomorphic feature) distal- or proximalwards, respectively. Therefore it becomes expressed in a greater number of zooids (Fig.4 B, E). Moreover, the highest observed degree of expression of a given morphological character also increases (Fig. 4 A-B, D-E). These phenomena, recorded by generations of palaeontologists engaged in the study of graptolites, provide, in my opinion, a strong analogy to penetrance, another notion defined by Timofeeff-Ressovsky [5, 6].

When tracing the degree of expression of a given character (e.g., the degree of curvature) in the successive thecae of a single graptoloid colony we observe a regular, graded change – the expression is at its highest near the proximal (most frequently, Fig. 2C) or the distal (less frequently, Fig. 3,A) end of the colony, decreasing gradually towards the opposite pole (Figs. 2C; 3A, A1-A3). This pattern of change is suggestive of a gradient in the distribution of the morphogen which controls the expression of a given gene (Fig. 4C, F). Such was the working hypothesis which I advanced for the first time in my paper published in 1960, and elaborated subsequently in later years [2, 3, 7]. All my considerations are based on the remarkable feature of the graptoloid colonies, namely their polar organization: zooids in every graptoloid colony gradually increase in size distalwards (Figs. 2A and 3B). The proximal portion of the colony is composed of the smallest zooids, but their size gradually increases distalwards, until they reach a maximum attainable size in the distal portion of the colony. Further growth consists in the iteration of the thecae of a uniform size and shape. This size gradient is usually accompanied by a gradual change in the morphology of some thecal structures, such as different apertural lobes or spines, or variation in the curvature of the apertural part. In some graptoloids, called technically “biform”, the thecae in the proximal part of the colony manifest a sharp contrast with those in the distal portion, but these differences are attained gradually by minute modifications in the structure of the successive thecae (Figs. 2C, 3A, A1-A3). This pattern of thecal variation within a single graptoloid colony is strongly suggestive of their gradient nature. My way of thinking was here influenced by the ideas of physiological gradients formulated by Child [8, 9] and by some

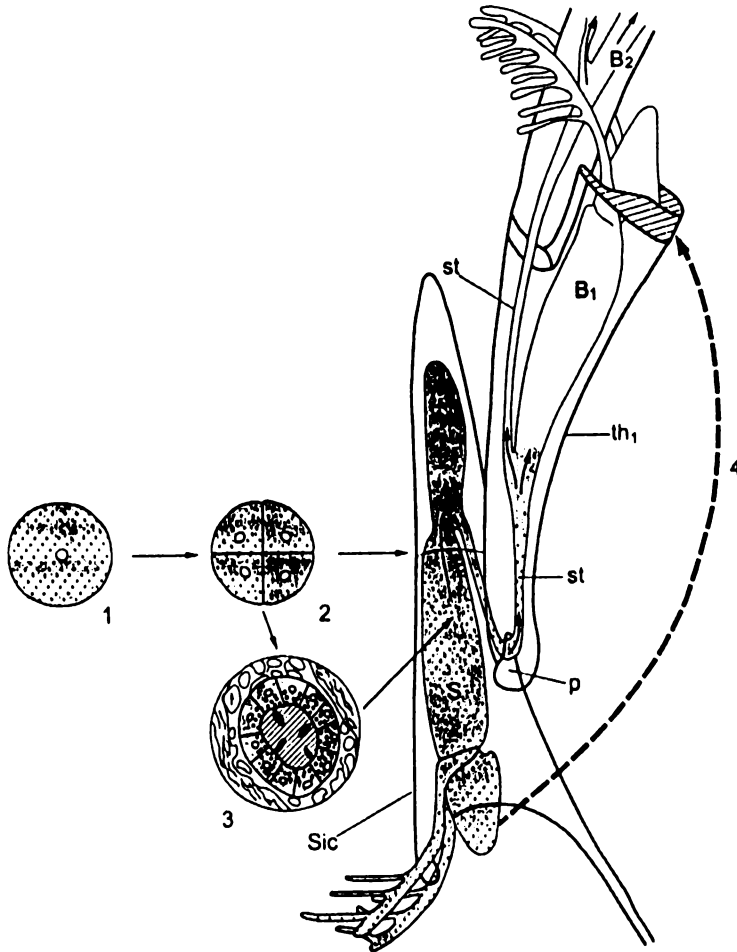
later works on the morphogenesis and regeneration in hydroid colonies. I assumed that the morphological gradient so distinctly visible in graptoloid colonies was related to the underlying gradient in the distribution of the morphogen ([1], Fig. 4 herein).

I also argued that the morphogen was probably produced in the tissues of the founder



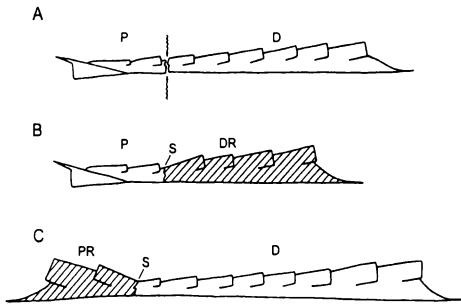
**Fig. 4.** Diagram illustrating the introduction and spread of new thecal characters in monograptid colonies (A-B, D-E) with attempted biological interpretation of evolutionary changes involved (C, F). A, B proximal introduction and distalward spreading (as indicated by an arrow) of a phylogenetic novelty, interpreted (in C) as a result of increasing activity of a morphogen produced by the oozoid (siculoozoid) and acting as a stimulator of a given character. either due to increase of its amount (change from continuous oblique into broken oblique line) at the stable threshold level of the reactivity of the tissue, or due to increase of reactivity of tissues (lowering of the threshold level from  $t_1$  to  $t_2$ ) at the stable amount of morphogen produced. D, E distal introduction and spreading toward the proximal end (as indicated by an arrow) of a phylogenetic novelty, explained in F as a result of decreasing activity of a morphogen acting in this case as an inhibitor of a given character. either in result of its decreasing amount (change from continuous to broken oblique line) at the stable level of the reactivity of tissues ( $t_1$ ) or by the rise of the threshold level ( $t_2$ ) and decrease of their reactivity at the stable of morphogen produced by the oozoid. Note that the expressivity is indicated by the intensity of colour, while penetrance by numbers of zooids affected to any degree (after Urbanek [1, 3])

of the colony, the siculozoid (being at the same time the only oozoid in the colony), and later spread by diffusion producing a gradient effect (Fig. 5). One of the arguments for this assumption has been the almost certain origin of the siculozoid from a fertilized egg. As long as 40 years ago I suggested that the morphogen or its precursor must have been transmitted from the egg cell. Now, it is widely recognized that most important morphogens



**Fig. 5.** The gradient theory of organization of graptoloid colonies explains the origin of morphogen by the following course of events (a, b, c): (a) 1-2 prezygotic synthesis of morphogen precursors (probably RNA) and its direct transmission through cleavage of an egg cell to the tissues of an oozoid (S, siculozoid), followed by the synthesis of the morphogen proper in the tissues of an oozoid (3); (b) diffusion (indicated by arrows) of morphogen from siculozoid to the tissues of successive blastozoids (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, ...) by interconnections like porus (p) and stolon (st) and gradual dilution of morphogen as indicated by the intensity of colour; (c) induction (4, thick arcuate arrow) of specific morphological characters in the thecal tube (stippled area on th<sub>1</sub>) related to the concentration of morphogen at a given zooid (after Urbanek[1, 3])

(like *bicoid* gene products in *Drosophila* and its homologues in all Animalia), display a distinct maternal effect, their precursors being synthesized in the prezygotic egg cell.

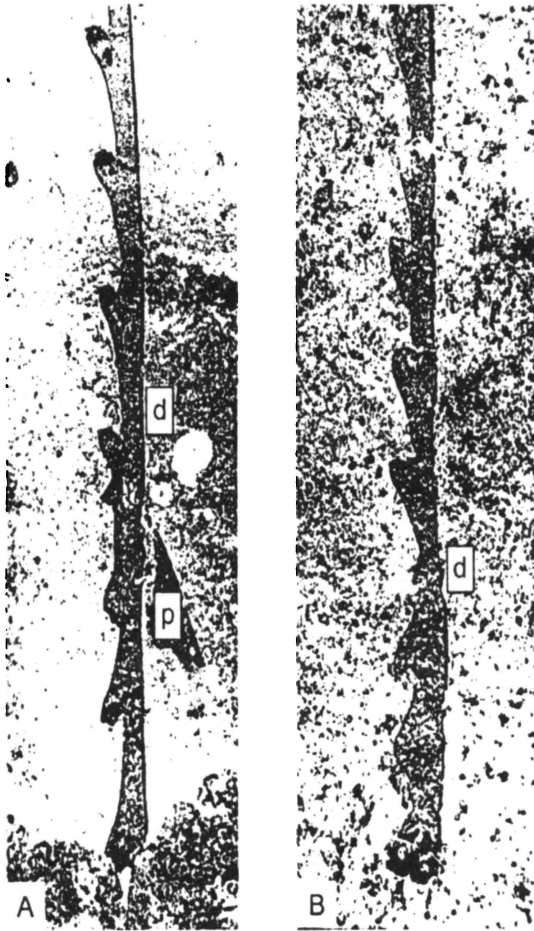


**Fig. 6.** Diagram showing two patterns of regeneration in fragmented graptoloid colonies: A primary rhabdosome subject to fragmentation (as indicated by arrows) into the proximal (P) and distal (D) portions; B regeneration from the proximal fragment (P) of the primary rhabdosome resulting in a unipolar regenerative morphosis (single arrow), with a distal regenerative portion (DR) showing an abrupt increase in the size of zooidal tubes (thecae). C regeneration from the distal fragment (D) of the primary rhabdosome resulting in a bipolarly growing morphosis (two arrows) due to formation of the proximal regenerative portion (PR) growing (solid arrow) simultaneously with the preserved distal tip of the primary rhabdosome (broken arrow); S scar or traces of fracture, regenerated portions stippled

However, the concept of the localization of the morphogen source in the siculozoid has found independent and convincing evidence in the studies on regenerative morphoses observed in the fossil record (Figs. 6, 7). Graptoloid colonies, were relatively long tapes suspended in the water column subject to breaking and fragmentation. Some colonies, which survived such catastrophic events, were capable of regeneration and were preserved in the fossil record. Thanks to “a little bit of luck”, a necessary companion of every palaeontologist, I collected some instructive instances of regenerative colonies. They comprise cases of regeneration from both the preserved proximal part as well as the pre-

preserved distal fragment of the primary colony (Fig. 6 A). In the first case, a regenerative colony consists of the preserved proximal portion of the primary colony displaying a morphological gradient and a regenerative portion made of uniform robust thecae of the distal type (Fig. 6B). Therefore such colonies display a sharp contrast between the primary part, which developed in the presence of abundant morphogen, and the regenerative one, which developed after the morphogen content dropped down below the threshold level. In the second case, the colonies attained a characteristic bipolar shape, with both the primary and the regenerative part being composed of uniform robust thecae (Fig. 6 C). Such thecae develop under normal conditions in the distal part of the colonies. Nature itself has provided experiments comparable with the cutting of the graptoloid colonies, a method frequently used in laboratory experiments designed to study the morphogenetic potential of a given tissue or organism. Hence, we can say that one can apply experimental methods in palaeontological studies (Fig. 7 herein, for more instances of regeneration of graptoloid colonies see [7]). In

our case the results of the experiments clearly indicate that the siculozoid was the source of some morphogenetic agent, whose activity gradually decreased to drop eventually below the threshold level of the competence of the tissues.



**Fig. 7.** Instance of regeneration of fractured colony as seen in Silurian *Linograptus posthumus* (Reih. Richter) preserved on the rock surface:

A bipolar regenerative colony showing no contrast in size of the zooidal tubes on primary and regenerative branch;  
 B showing contrast in size of thecae on mentioned branches.

In each case regenerative colonies detached from oozoid are bipolar-homopolar, in contrast to heteropolar normal colonies. d point of divergence of two series of zooids, p fragment of periderm of another specimen, approx. x 15, (specimens obtained by courtesy of L. Teller, from [3])

In the light of the entirety of the facts, the gradient theory of the morphogenesis of the graptoloid colonies seems well supported by empirical evidence and is in good accord with the recent theories. According to [10], the morphogens, especially those produced in the prezygotic egg cell, control the expression of genes (some of them are transcription factors) and the development of structures in the embryo of solitary organisms. Similarly, as suggested in my papers [1-3, 7], the morphogen produced by the egg cell and in the tissues of the siculozoid (oozoid) controls the gene expression in the series of successive blastozooids (zooids which develop by budding from a single parental individual). Therefore, a gradual decrease in the amount and concentration of the morphogen during the development of the colony has an effect of a morphological gradient along the stipe. When a phylogenetic novelty is introduced from the proximal end of the colony, the morphogen stimulates its expression, while in the case of distally introduced new characters the

morphogen behaves as an inhibitor of its expression (Fig. 4, A-C; D-F). In both cases one could expect a direct relationship between the amount of the morphogen available and the degree of expressivity of a given trait. Urbanek and Uchmański [7] presented a certain mathematical model simulating these relations in a growing monograptid colony.

Moreover, in the light of the recent views on the morphogenesis of the graptolite skeleton, an external structure, roughly comparable to honey combs, spider webs etc. should be considered. In other words, like the skeletons in extant pterobranchs, they were secreted by the zooid's glandular organ, the so-called cephalic disc. Therefore the morphogen provided a signal controlling the secretory behaviour of the zooids and resulting in a specific and position-depending structure of the zooidal tube.

Another element of the model suggests the presence of the threshold effect [1-3, 7]. A drop in the amount of the morphogen below a certain level results in the absence of the phenotypic effect. It is obvious that the position of the threshold defines the number of zooids displaying phenotypically a given trait, and in this way it also determines the penetrance of a given gene in the graptoloid colony. An analysis of the evolution in numerous graptoloid lineages indicates that changes in both expressivity and penetrance are involved. Moreover, in graptoloid colonies high expressivity is co-related with high penetrance and *vice versa*. In other words, expressivity and penetrance display a special spatial pattern being subordinated to the gradient organization of the colony. Speaking in terms of modern developmental biology, the distribution of the morphogen supplies positional information to particular zooids defining their way in expressing their genes.

Summing up the forty years of my studies on the nature of evolutionary changes in graptoloid colonies, I can say that they represent an entirely new field of operation of the rules of phenogenetics as formulated by N.V. Timofeeff-Ressovsky in his classical studies on *Drosophila funebris*.

## References

1. Urbanek A. An attempt at biological interpretation of evolutionary changes in graptolite colonies // *Acta Palaeontologica Polonica*. 1960. V. 5. P. 127-234.
2. Urbanek A. On generation and regeneration of cladia in some Upper Silurian monograptids. // *Acta Palaeontologica Polonica*. 1963. V. 8. P. 135-254.
3. Urbanek A. Organization and evolution of graptolite colonies // *Animal Colonies. Development and Function Through Time* / Eds.: R.S. Boardman, A.H. Cheetham, W.A.Jr. Oliver. Dowden, Hutchinson and Ross. Stroudsburg Pa., 1973. P. 441-514.
4. Hadorn E. Letalfaktoren, in ihrer Bedeutung fuer die Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung. Stuttgart, 1955.
5. Timofeeff-Ressovsky N.V. Gerichtetes variieren in der phanotypischen Manifestierung einiger Genvariationen von *Drosophila funebris* // *Naturwissenschaften*. 1931. V. 19. P. 493-497.
6. Timofeeff-Ressovsky N.V. Über den Einfluss des genotypischen Milieus und der Aussenbedingungen auf die Realisation des Genotyps // *Nachrichten Gesell. Wissenschaften zu Göttingen NF*. 1934. V. 1. P. 53-106.
7. Urbanek A., Uchmański J. Morphogenesis of uniaxiate graptoloid colonies – a mathematical model // *Paleobiology*. 1990. V. 16. P. 49-61.
8. Child C. M. *Individuality in Organisms*. Chicago, 1915.
9. Child C.M. *Patterns and Problems of Development*. Chicago, 1941.
10. *Principles of Development* / Ed. L. Wolpert. London, 1998.

# THE CURRENT STATE OF THE THEORY OF PHYLOCOENOGENESIS

V.V. Zherikhin

Palaeontological Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow

The importance of evolutionary approach for the progress of biology can hardly be overestimated. The evolutionary concepts evolved from the most general speculative ideas on evolution of organization types developed early in XIX century to more sophisticated theories involving in consecutive order the models of demography and competition (in the Darwinian theory), genetics and population genetics (in the so-called “synthetic” theory), and community-level interactions (in the theory of coevolution). However, there are some fields of biology still waiting for universal evolutionary models. In particular, the current state of the theory of community evolution, or phylocoenogenesis after V.N. Sukachev [5], is unsatisfactory. Often the very possibility to consider the changes in biological communities as an evolutionary process is questioned. In my view this is largely a matter of unsatisfactorily developed conceptual background leading to inconsistent and logically controversial conclusions.

The confusion begins with the very basic concepts of evolution and community. In modern biology evolution is treated as spontaneous emergence of *a priori* unpredictable irreversible changes in ontogenetic program which are constantly reproducible in later generations. The self-reproduction ability of an evolving system is a necessary condition for such a process. The inanimate things do not evolve in this sense: what is called the evolution of stars, planets, or rocks, are the stereotypic reproducible processes resembling ontogenesis rather than phylogenesis. The difference is just evident: similar stars or rocks have similar antecessors but no common ancestor, and the concept of monophyly, which is so important in biology because of uniqueness of biological evolutionary events, is inapplicable in other natural sciences. It would be noted, however, that the biotic substances or processes being the by-products of biological evolution are as unpredictable as it is, and might be considered as a part of the living world even if they themselves were inorganic as, say, the free atmospheric oxygen.

Now let's look at the concepts of community. The multispecific biological assemblages are of a very complex nature and may be presented in different ways, either as taxocoenes, or



biocoenoses, or ecosystems. The biological evolutionary concept is principally applicable for the biocoenotic models only. The biocoenotic models are restricted to biotic components only (including metabolites) while biogeocoenologic (ecosystem) ones include both biotic and abiotic constituents. In the latter case the evolution of the system is a complex resultant pattern which cannot be interpreted uniquely in terms of evolutionary biology because deterministic evolution of abiotic components and spontaneous evolution of biotic ones are adding up. The taxocoenes as sets of taxonomically related members of the same assemblage are pragmatic descriptive units lacking any real ecological sense.

However, the communities cannot reproduce themselves outside certain successions and thus cannot evolve. Most communities are intrinsically unstable on an ecological time-scale because of depleting of some resources and overproduction of others and consequent modification of the original habitat. Even the climax communities can be reestablished after a disturbance through certain ecological successions only. The minimal self-reproducible biocoenological units are successional systems, that is regional ensembles of successional connected communities as a whole [4]. The biological concept of evolution is applicable for such systems only.

Any multispecific assemblage may be described as a concert of realized ecological niches interrelated either in stochastic (opportunistic) or in specialized (co-adapted) manner. This mode of description is more adequate to ecological challenge than a description made in terms of species or populations [8, 9]. A realized niche is determined both by the proper (fundamental) ecological characteristics of the species and its ecological interactions and thus varies from one community to another. The use of realized niches as the basic units in models permits one to escape problems connected to continualistic distribution of species along environmental gradients. Though some niches may be identical in different communities, the general structure of niche space is determined by the community as an ensemble.

The niche is treated somewhat differently by different authors, so some comments would be necessary. Principally, the multidimensional niche in Hutchinson's [2] sense may be given by an endless enumeration like the following: the sessile benthic filtering suspension-feeder, passively protected with strong carbonate shell, inhabiting rocky substrates under the depth limits a to b (optimal c to d), temperature e to f (optimal g to h), salinity i to j (optimal k to l), and so on. To a first approximation those dimensions may be reduced to three basic ones,

namely resources (including food, oxygen, preferable substrates, *etc.*), non-resource limiting factors (temperature, acidity, predation, *etc.*), and organization of the niche owner (feeding mechanism, locomotion, digestion, behavior, *etc.*) [8, 9]. The fundamental niche is expressible by the values of variables at the global, and realized niches at the local or regional scale. The fundamental niche is the ecological equivalent of species while realized niches correspond to local or regional populations. It is noteworthy that the concept of vacant niches became senseless after Hutchinson; the potential niche space would be described rather in terms of licenses as proposed by V.F.Levchenko and Y. I. Starobogatov [3].

Within a community the more closely interrelated niches form a complex pattern of functional blocs such as guilds, consortions, trophic webs and levels, regulatory blocs, microsuccessions, and others. The blocs are partly hierarchically subordinated and partly mutually intersected within ecological space, with each niche incorporated concurrently into a number of different blocs. The communities themselves can be regarded in turn as the high-level functional blocs within successional systems.

The interactions between niches are either incidental (opportunistic) or specialized (co-adaptive), including multiply indirect, or so-called diffuse co-adaptations to the latters. Theoretically, the multispecific assemblages constitute a continuum from totally opportunistic up to entirely co-adapted ones (the formers may be called the ideal groupings and the latters the ideal communities). Successional systems may be arranged in the same manner as well. In any actual assemblage there are the both kinds of interactions so that it always occupies certain intermediate position between the both theoretically possible extremes. Hence the practical distinction between the groupings and communities is relativistic and would be meaningful only in relation to other assemblages. The degree of co-adaptivity is a measure of the assemblage integrity.

The structure of a successional system is determined by the ensemble of realized niches of the entire regional biota. As long as this ensemble remains the same (it means that both the composition of biota and environments are constant), the functional structure of any native community as well as the successional sequence of different communities would constantly reproduce themselves after disturbances. Hence, the succession may be compared with ontogenesis, and the niche ensemble with the genome as an ontogenetic program.

Respectively, the irreversible changes in this ensemble would be regarded as basic elementary evolutionary events like genetic mutations.

There are five possible types of those basic events corresponding rather well to the “ways of phylocoenogenesis” after B.A. Bykov [1]. A realized niche may be lost (elision), invaded (invasion), or replaced (substitution), or can change its configuration either because of altering interactions with other niches (exogenesis) or due to changes in corresponding fundamental niche (speciogenesis). It is easy to see that the phylogenetic and phylocoenogenetic events are related but not uniquely related [9].

Any elementary event can provoke further secondary effects in other niches. However, the system controls the changes of its constituents through their interactions. There are several possible controlling mechanisms, such as maximization of stabilizing selection, minimization of genetic drift, channeling of evolution to progressive specialization due to dense niche packing, and minimization of secondary effects because of multiple duplication of coenotic functions [6]. The effectiveness of those mechanisms increases with increasing co-adaptivity of the system organization. Thus the more co-adaptive is the system, the more gradually and predictably the constituting populations evolve.

The combined elementary events result in complex macroevolutionary patterns. The macrophylocoenogenetic processes can be roughly classified into three major groups according to their effects on the co-adaptivity of the entire assemblage. In phylocoenogenetic constructions the acquiring and development of co-adaptations predominates shifting the total system towards a more co-adapted structure. To the contrary, in phylocoenogenetic destructions a destroying of the co-adaptations is the dominating trend shifting the system toward the grouping pole. Finally, the phylocoenogenetic transformations combine both constructions and destructions at comparatively restricted scale, so that the total co-adaptivity of the system is not changing sufficiently.

Some simple general models were developed recently for each of the major types providing a base for some predictions [7, 10, 11]. In particular, phylocoenogenetic constructions should lead to a rapid differentiation of ecological strategies and mutual adaptation of niches within an initially opportunistic assemblage. The process becomes accelerated when the original assemblage includes some groups of already co-adapted niches

acting as the “crystallization centers” of the structure forming. The self-organization of groupings into communities is possible in predictable environments only [7].

The important feature of destructions is their stepwise development, with consecutive progressive sovereinisation of more and more increasing number of small structural units. Some co-adapted blocs retain within destructed assemblages, and they form the potential “crystallization centers” for future constructions. Such relic blocs can assure the recapitulation of many former features of community organization after its destruction [11].

The transformations are highly diverse but probably the progressive succession pruning from the top, with consecutive losses of former stages in more harsh environments, is one of the most common cases [10].

Surely, these first simple models will be sufficiently improved and sophisticated in future. The theory of phylocoenogenesis is at present at its very early stage. However, the first principal step is already made: it is clear now that the theory of phylocoenogenesis can be incorporated into wider context of the general theory of biological evolution with mutual profits for both.

#### References

1. Bykov B.A. Geobotanika (Geobotany). Alma-Ata: Nauka. 1978.
2. Hutchinson Y.E. // Ecological Theatre and the Evolutionary Play. New Haven: Yale Univ. Press, 1965. P. 26-78.
3. Levchenko V.F., Starobogatov Ya.I. // Zhurn. Obshch. Biol. 1990. V. 51. No. 5. P. 619-31.
4. Razumovsky S.M. Izbrannye trudy (Selected Works). Moscow: KMK Scientific Press, 1999.
5. Sukachev V.N. // Sovetskaya Botanika. 1942. No. 1. P. 3-12.
6. Zherikhin V.V. // Paleontol. Zhurn. 1987. No. 1. P. 3-12.
7. Zherikhin V.V. // Biologicheskoe raznoobrazie: Podkhody k izucheniyu i sokhraneniyyu (Biological Diversity: The Approaches to the Study and Conservation). St. Petersburg, 1992. P. 53-65.
8. Zherikhin V.V. // Ekosistemnye perestroiki i evolyutsiya biosfery (Ecosystem Restructures and the Evolution of Biosphere). Moscow: Nedra Press, 1994. P. 13-20.

9. Zherikhin V.V. // *Rec. Queen Victoria Mus. & Art Gall. Launceston*. 1997. No. 104. P. 57-63.
10. Zherikhin V.V. // *Rec. Queen Victoria Mus. & Art Gall. Launceston*. 1997. No. 104. P.65-74.
11. Zherikhin V.V., Rautian A.S. // *Anatomiya krizisov (Anatomy of Criseses)*. Moscow: Nauka Press, 1999. P. 29-47.

## О ПРИНЦИПЕ ПОЛИВАРИАНТНОСТИ МАТРИЧНЫХ ПРОЦЕССОВ

*С.Г. Инге-Вечтомов*

Кафедра генетики и селекции С.-Петербургского государственного университета  
Университетская набережная, 7/9, 199034, С.-Петербург, Россия

Формирование современной молекулярной парадигмы в представлениях о фундаментальных свойствах живого - наследственности и изменчивости - требует нового языка. Система понятий и терминов, отражавшая феноменологию классического периода не адекватна феноменологии молекулярного уровня. Одним из первых эту проблему осознал Н.В. Тимофеев-Ресовский, предложивший свой, теперь уже классический принцип конвариантной редупликации [1], в котором понятия о наследственности и изменчивости представлены как единое свойство живых систем.

Этот принцип Тимофеева-Ресовского стимулировал нас на кафедре генетики Ленинградского университета к формулированию принципа поливариантности матричных процессов [2], который подразумевает, что каждый из них: репликация, транскрипция, трансляция - может осуществляться несколькими вариантами ферментативных систем. При этом может меняться точность этих процессов, однако правильнее говорить об изменении уровня их неоднозначности. Тем самым мы уходим от необходимости останавливаться на ошибках матричных процессов, уходим от антропоморфизма в их рассмотрении, поскольку поливариантность и связанная с ней неоднозначность матричных синтезов являются одновременно и условием и следствием существования жизни.

В кратком сообщении нельзя проанализировать все три матричных процесса: репликацию, транскрипцию и трансляцию. Остановлюсь несколько подробнее на одном из них. Раньше всего и наиболее детально такой подход разработан для рассмотрения трансляции, т.е. главного процесса реализации генетической дискретности. Первоначально в 60-х гг. заговорили об ошибках трансляции. Это классическая серия работ Л. Горини и др. (см. [3]). Мало у кого из специалистов остается ныне сомнение в том, что поливариантность и неоднозначность трансляции вовлечены в считывание генетического кода.

Уровень неоднозначности оптимизирован в ходе эволюции. Так, например, в рибосоме *E. coli* идентифицирован центр неоднозначности - Ram (от Ribosomal ambiguity). Некоторые мутации по рибосомным белкам, входящим в этот центр у *E. coli*, снижают уровень неоднозначности и блокируют развитие РНК-содержащих бактериофагов (см. [4]). По данным М. Пикар, Ф. Силара и др., мутации по рибосомным генам, как повышающие, так и понижающие неоднозначность трансляции у гриба *Podospora anserina*, нарушают половой цикл этого объекта [5]. Хорошо известен пример альтернативного считывания кодона-терминатора UGA как кодона для селеноцистеина у бактерий и эукариот от дрожжей до млекопитающих (см. [6]). Вообще альтернативное распознавание кодонов-терминаторов (они же - нонсенсы) заслуживает отдельного разговора.

Широко распространено утверждение, что определенное число антикодонов тРНК необходимо для считывания всей значащей части кодовой таблицы (у *E. coli* это около 30 антикодонов), а для чтения кодонов-терминаторов тРНК не существует. Для этого есть специальные белковые факторы терминации трансляции. Тем не менее если у бактерий или дрожжей мутационным путем инактивировать факторы терминации (у *E. coli* их 3, а у дрожжей-сахаромицетов их 2), то наблюдается явление так называемой omnipotentной нонсенс-супрессии (см. [7, 4]). Это означает, что любой из трех мутантных нонсенсов в самых разных генах прочитывается как значащий кодон. В то же время хорошо известно, что для чтения кодона необходим антикодон. Следовательно, в клетке есть тРНК, потенциально способные к чтению нонсенсов. Причем, как теперь хорошо известно, это вовсе не мутантные, а некоторые обычные тРНК с антикодонами, не комплементарными нонсенсам.

Такие потенциальные нонсенс-супрессоры находят практически у любых объектов. Например, еще в 1986 г. Р. Мортимер показал у дрожжей UAG-супрессорный эффект при амплификации гена нормальной тРНК для Gln (глутамин) с антикодоном 3'-GUC-5' [8]. В нашей лаборатории Г. Сизоненко также показал UAA-супрессию при амплификации гена для другой глутаминовой тРНК с антикодоном 3'-GUU-5'. Причем такой нонсенс-супрессорный эффект наблюдается без инактивации факторов терминации. Очевидно, альтернативы в считывании кодонов наблюдаются при изменении соотношения компонентов аппарата трансляции. Подтверждают это данные

Кучино. Оказалось, что в клетках мыши после ретровирусной инфекции наблюдается усиление синтеза глутаминовой тРНК с антикодоном 3'-GUU<sup>m</sup>-5', которая читает нонсенс UAG между генами *gag* и *pol* в РНК ретровируса [9]. Эти результаты суммированы на рис. 1. У других объектов показано, что в аналогичный процесс могут быть вовлечены иные, нежели глутаминовая, тРНК: триптофановая, тирозиновая и т.д. Причиной такой неоднозначности трансляции является поливариантность этого процесса, объясняемая сходством структур белкового фактора терминации, узнающего нонсенсы, и комплекса: фактор элонгации EF-Tu - тРНК (показано для бактерий и эукариот) [10, 11].

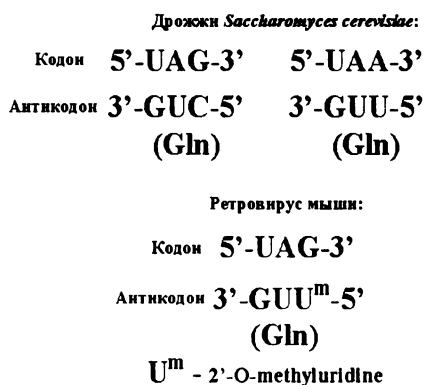


Рис.1. Антикодоны некоторых криптических супрессорных Gln-тРНК

Это явление получило название молекулярной мимикрии, когда часть полипептида фактора терминации “прикидывается” тРНК. В этом полипептиде даже находят белковый антикодон [11, 12]. Таким образом, налицо потенциальная возможность для замены одного считывающего устройства на другое. В то же время остается вопрос: почему этого не

происходит при нормальном функционировании фактора терминации? Самое простое объяснение - нормальный процесс терминации просто лучше конкурирует с элонгацией на нонсенс-кодоне. По-видимому, в пользу такого объяснения говорит и нонсенс-супрессия при амплификации некоторых (но не любых) тРНК, о чем мы уже говорили.

Процесс неоднозначной трансляции нонсенсов исследован лучше, чем неоднозначность трансляции значащих кодонов, потому что его легче изучать в силу четкого проявления нонсенс-мутаций. Неоднозначное считывание значащих кодонов также известно, хотя это преимущественно данные *in vitro*. Собственно с этого все и началось в 70-е гг., когда Grosjean и др. [13] показали, что в бесклеточной системе синтеза белка, направляемой *poly*[U], лейцин может включаться вместо фенилаланина. Солдаткин в 1985 г. показал, что точность работы этой системы определяется соотно-



шением лейциновой и фенилаланиновой тРНК. При этом разные лейциновые тРНК с разными антикодонами с разной эффективностью конкурируют с фен-тРНК [14].

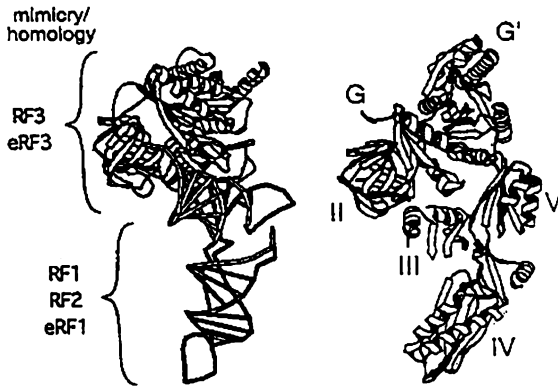


Рис. 2. Молекулярная мимикрия. Справа – структура фактора элонгации EF-G:GDP, слева – EF-Tu:GDPNP:Phe-тРНК бактерий. Слева от фактора EF-Tu указана структурная гомология с факторами терминации RF1-RF3 бактерий и eRF1, eRF3 эукариот [10]

Неоднозначность трансляции может касаться также и рамки считывания, которую обычно задает первый метиониновый кодон, встреченный рибосомой в данной мРНК. Этот процесс также изучают обычно на модель супрессии, но теперь уже супрессии мутаций типа сдвиг рамки, т.е. выпадений или вставок отдельных нуклеотидов. При этом в качестве супрессоров сдвига рамки, как правило, выступают мутации - также вставки или выпадения нуклеотидов в антикодонах некоторых тРНК. Это случается, когда в антикодонах (и кодонах) монотонно повторяются одни и те же нуклеотиды: глициновой (CCC) или пролиновой (GGG) тРНК. Изменение длины антикодона компенсирует сбой рамки считывания [15]. Такие супрессорные мутации доминантны.

Неожиданными были данные о супрессии сдвига считывания за счет рецессивных мутаций в генах, кодирующих белки. О них мало что известно за исключением одного случая. Это мутация *suf12* у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, которую описал в 1985 г. Culbertson [15]. *SUF12* оказался идентичен гену *SUP35*, кодирующему один из двух известных у дрожжей факторов терминации трансляции - eRF3 [16].

Аналогичные данные позже были получены в нашей лаборатории для мутации типа сдвиг считывания в гене *LYS2* (*lys2-90*), когда оказалось, что мутации по любому

из двух факторов терминации трансляции у дрожжей (eRF1 и eRF3) - *SUP35* и *SUP45* - приводят к супрессии сдвига считывания.

Интересно, что все (!) мутации по этим генам, отбираемые как нонсенс-супрессоры, оказываются одновременно и супрессорами этого сдвига считывания. Очевидно, существует тесная связь эффективности терминации трансляции и надежности сохранения нормальной рамки считывания.

## LYS2

Asn Phe Ser Phe Asp Glu Leu  
**AAT TTT TCC TTT GAC GAG CTA**



***lys2-90 (+T<sup>344-349</sup>)***

Asn Phe  
**AAT TTT TTC CTT TGA CGA GCT A**

Рис. 3. Мутация *lys2-90* – сдвиг считывания (+1T) у дрожжей *S. cerevisiae*, супрессия которой происходит за счет частичной инактивации факторов терминации трансляции eRF1 и eRF3 вследствие мутаций или прионизации фактора eRF3 [17]

Справедливость требует отметить, что такая супрессия сдвигов считывания обнаруживается лишь у немногих мутантов. Мы исследовали 6 мутаций такого типа по гену *LYS2* и нашли только одну супрессируемую этим способом. Сходной оказалась и ситуация для мутантов со сдвигом считывания в гене *his4* дрожжей [15]. Причины такой избирательной супрессии сдвигов считывания за счет инактивации факторов терминации трансляции требуют дальнейшего изучения.

Интересно также и то, что инактивация одного из факторов терминации у дрожжей, а именно eRF3 (ген *SUP35*), возможна не только генетически, но и эпигенетически, т.е. без мутаций, без изменения его первичной структуры, а только вследствие его конформационной перестройки. Дрожжевой фактор [*PSI*] - цитоплазматический нонсенс-супрессор - представляет собой прион, т.е. конформационно-модифицированный продукт гена *SUP35* (фактор терминации eRF3).

Таким образом, превращение его в прион приводит и к нонсенс- и к фреймшифт-супрессии. С одной стороны, это пример наследуемой модификации, а с другой стороны, - еще один источник поливариантности как следствие модификации компонента аппарата трансляции.

При этом мы имеем дело с эпигенетической, модификационной изменчивостью конкретного белка и это модифицированное состояние наследуется. Следовательно, речь идет о некотором матричном процессе. По всей видимости, здесь мы сталкиваемся с новым процессом копирования - копирования конформации белка. Не с копированием самого белка, его первичной структуры, которая кодируется как обычно. Однако наряду с матрицами последовательности существуют и конформационные матрицы [18]. Это явление, видимо, широко распространено в природе, именно оно может лежать в основе механизма прионного наследования.

Возвращаясь к поливариантности матричных процессов и связанной с ней их неоднозначности, необходимо отметить, что она эволюционно закреплена и канализирована. Так, известно, что закономерное прочитывание стоп-кодона в конце гена оболочки РНК-содержащих бактериофагов *E. coli* с частотой около 3% необходимо для обеспечения их инфекционности. Аналогичные примеры закономерного прочитывания стоп-кодонов известны для вируса Сендай, вируса табачной мозаики, вируса мышинной лейкемии и т.д. В ряде случаев удастся выявить специфические эффекты контекста. Яркий пример значения контекста для считывания нонсенсов известен у вируса мышинной лейкемии. В последнем случае необходим участок в 57 нуклеотидов, способный образовывать структуру, получившую название псевдоузла (см. [19]). В некоторых случаях, но далеко не всегда удается найти подобную структуру и в случае закономерных сдвигов считывания.

Контекстно обусловлены и известные “прыжки” рибосомы. Например, при трансляции гена 60 бактериофага T4 все 100% рибосом “перепрыгивают” 50 нуклеотидов мРНК - с одного глицинового кодона на другой. Для этого необходимы следующие условия: пептид из 16 аминокислот, закодированный предшествующим участком мРНК, структура стебель-петля, включающая точку “отрыва” и кодон UAG (нонсенс!) после нее. Способность шпильки стимулировать “прыжок” рибосомы зависит от активности рибосомного белка L9 (см. [19]).

Примеры физиологического значения сдвигов считывания для нормального функционирования генных продуктов известны для ряда объектов. Так, у бактерий синтез фактора терминации RF2 - одного из факторов, непосредственно узнающего кодоны-терминаторы, происходит благодаря закономерному сдвигу считывания в конце мРНК данного гена. Причем сдвиг регулируется доступностью самого этого фактора. Ситуация сходна с приведенным несколько раньше примером супрессии сдвига считывания вследствие инактивации факторов терминации у дрожжей. Через два кодона после мутации *lys2-90* тоже располагается нонсенс UGA (см. рис. 3).

Сдвиг считывания в гене *dnaX* у *E. coli* определяет альтернативный синтез субъединиц ДНК-полимеразы III - полноразмерной и укороченной, обладающей, по-видимому, меньшей процессивностью. По мнению Фарабу, эти альтернативные продукты выполняют различные функции - в синтезе лидирующей и отстающей цепей ДНК [19]. Обладая разной процессивностью, они могут синтезировать ДНК с разной точностью.

Хорошо изучен механизм трансляции со сдвигом в гене обратной транскриптазы дрожжевого транспозона *Tu*. Репликация двух *Tu*-элементов (*Tu1* и *Tu3*) зависит от двух генов - аналогов *gag-pol* системы ретровирусов. *Pol* экспрессируется как белок, слитый с продуктом *gag*, с которым он частично

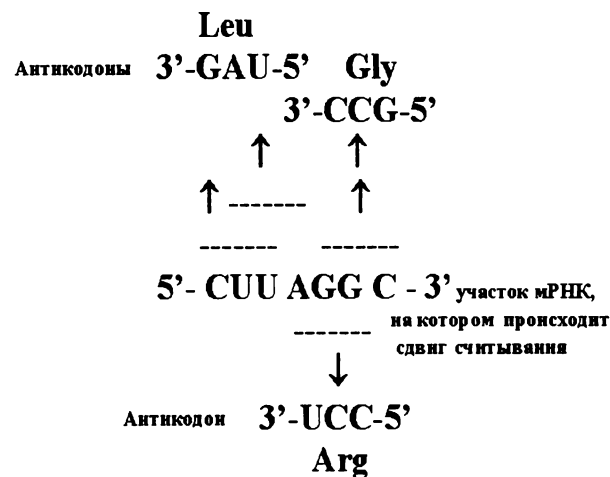


Рис. 4. Запрограммированный сдвиг рамки считывания (+1) в дрожжевом транспозоне *Tu1*

перекрывается. Экспрессия слитного гена требует сдвига трансляции +1. *Tu1* сдвигает трансляцию благодаря проскальзыванию тРНК. Для этого необходима последовательность в 7 нуклеотидов: CUU AGG C гена *TUA* (*gag*), которая транслируется как Leu-Gly.

Характерная черта этой последовательности - перекрывающиеся кодоны для Leu: CUU и UUA, а также кодон AGG для Arg, читаемый редкой аргининовой тРНК, кодируемой однокопийным геном. У дрожжей-сахаромицетов *in vivo* одна тРНК<sup>Leu</sup><sub>UAG</sub> узнает все 4 лейциновых кодона CUX, а *in vitro* она же узнает все 6 кодонов Leu. Сдвиг считывания происходит во время паузы, возникающей при трансляции “голодного” аргининового кодона AGG его редкой тРНК<sup>Arg</sup><sub>CCU</sub>. Аминоацильный сайт рибосомы задерживается на AGG, но в нем нет аминоксил-тРНК. При этом тРНК<sup>Leu</sup><sub>UAG</sub> проскальзывает на +1 нуклеотид с кодона CUU на кодон UUA. Действительно, сверхэкспрессия (в 5 раз) редкой аргининовой тРНК<sup>Arg</sup><sub>CCU</sub> в 43 раза понижает частоту сдвига считывания. В то же время замена антикодона в тРНК<sup>Leu</sup><sub>CAA</sub> → тРНК<sup>Leu</sup><sub>AAG</sub>, так что теперь он стал строго специфичным к кодону CUU (но не может считывать UUA), привела к подавлению сдвига считывания опять же в 43 раза при сверхэкспрессии такой измененной тРНК [20].

Аналогичные примеры сдвига +1 известны у бактерий, у крыс. У ретровирусов и бактерий известны также запрограммированные сдвиги -1.

До сих пор мы говорили о неоднозначности трансляции, обусловленной преимущественно генетически. В то же время и модификационная изменчивость в классическом понимании этого термина касается неоднозначности трансляции. Известно, что целый ряд внешних факторов, действуя на рибосомы и иные компоненты аппарата трансляции, влияет на точность его работы. Это и аминогликозидные антибиотики, из которых наиболее подробно охарактеризованы: стрептомицин, повышающий уровень рибосомной неоднозначности у бактерий, и паромомицин, повышающий уровень рибосомной неоднозначности у дрожжей. Это и повышенная концентрация ионов Mg<sup>++</sup>, и повышенная и пониженная температура, и источники углерода (см. [4]). Так, например, эффективность нонсенс-супрессии у дрожжей, обусловленная некоторыми мутантными тРНК или мутациями в генах *SUP35*, *SUP45*, а также присутствием [PSI] приона - продукта *SUP35*, повышается на среде с неферментируемыми источниками углерода вместо глюкозы, а также на глюкозе, но при понижении температуры культивирования [21, 22]. У бактерий и дрожжей голодание по аминокислотам также вызывает повышение неоднозначности трансляции. В неблагоприятных условиях, по-видимому, включается некоторый механизм

“случайного” поиска, который можно назвать механизмом SOS-трансляции (см. [23]) по аналогии с SOS-репарацией, известной в системе фаг-бактерия. Действительно, такой важный механизм контроля точности трансляции, как рибосомная коррекция, требует энергии ГТФ, и он, по-видимому, хуже работает в неблагоприятных условиях. В условиях аминокислотного голодания меняются правила считывания коротких трансляционных рамок и тем самым запускается экспрессия ряда генов, регулируемых на уровне трансляции. Лучше всего в этом отношении изучен глобальный позитивный регулятор аминокислотного и пуринового метаболизма - ген *GCN4* дрожжей [24]. Следствием такого изменения точности трансляции может быть возникновение “эстафеты ошибок”, приводящей к нарушениям точности транскрипции и репликации. Эта идея была высказана в 60-е гг. Н.Н. Хромовым-Борисовым [25] и в дальнейшем повторно выдвигалась другими авторами.

Принцип поливариантности приложим также к рассмотрению репликации и транскрипции. Очевидно, что существует большое разнообразие ДНК-полимераз, различных репаративных систем и их взаимозаменяемых субъединиц, работающих с разной специфичностью, разной процессивностью и разной точностью [26]. Известны так называемые транскрипционные “мутации”, которые традиционно связывают с ошибками транскрипции. Механизм транскрипции обнаруживает во многом сходство с аппаратом репликации и рекомбинации [27].

В заключение я считаю своим долгом поблагодарить коллег по кафедре генетики и селекции С.-Петербургского государственного университета: В.В.Аленина, В.Н.Куликова, О.Н.Тиходеева, Ф.С.Фарафонова, чьи еще не опубликованные экспериментальные данные (исследования по гранту РФФИ 98-04-49-716) были предоставлены для подготовки этого сообщения, а также Л.Н.Миронову за плодотворные дискуссии.

### **Список литературы**

1. Тимофеев-Ресовский Н.В.// Избранные труды. М.: Медицина, 1996. С. 172-186
2. Инге-Вечтомов С.Г.// Исследования по генетике. Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1976. Вып.7. С. 3-19

3. Инге-Вечтомов С.Г., Кожин С.А., Симаров Б.В., Сойдла Т.Р.// Исследования по генетике. Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1971. Вып.4. С. 4-36.
4. Тер-Аванесян М.Д., Инге-Вечтомов С.Г.// Генетический контроль синтеза белка. Л.: Изд-во ЛГУ, 1988. 294с.
5. Ф.Силар, 2000. Личное сообщение. См. также: Picard-Bennoun M. // FEBS Letters. 1982. V. 149. P. 167-170
6. Stadtman T.C. // Ann. Rev. Biochemistry. 1996. V. 65. P. 83-100.
7. Liebman S.W, Derkatch I.L. // J. Biol. Chemistry. 1999. V. 274. P. 1181-1184.
8. Lin S.P., Alker M., Sitney K.C., Mortimer R.K. // Gene. 1986. V. 49. P. 383-388.
9. Kuchino Y., Beier H., Akita N., Nishimura S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. P. 2668-2672.
10. Nakamura Y., Ito K. // Genes to Cells. 1998. V. 3. P. 1-14.
11. Song H., Mugnier P., Das A.K. et al. // Cell. 2000. V. 100. P. 311-321.
12. Bertram G., Bell H. A., Ritchie D.W. et al. // RNA. 2000. V.1. P. 1236-47.
13. Grosjean H., Balivian L., De Henau S., Bollen A. // Arch. Intern. Physiol. Biochem. 1979. V. 87. P. 415-417.
14. Солдаткин А.П., Желтовская Н.И. Овчаренко Г.В., Ельская А.В. // Украинский биохимич. журнал. 1983. Т. 55. С. 603-607.
15. Mathison L., Culbertson M.R. // Molec. And Cell. Biol. 1985. V. 5. P. 2247-2256.
16. Wilson P.G., Culbertson M.R. // J. Mol. Biol. 1988. V. 199. P 559-573.
17. Куликов В.Н., Тиходеев О.Н., Фарафонов Ф.С., Инге-Вечтомов С.Г. // Тезисы II съезда Вавиловского общества генетиков и селекционеров. 2000. Т. II. С.85.
18. Инге-Вечтомов С.Г.// Вестник РАН. 2000. Т. 70. № 3. С. 195-202.
19. Farabaugh P.J. // Cell. V. 74. P. 591-596.
20. Boeke J.D., Sandmeyer S.B. // The Molecular and Cellular Biology of the yeast *Saccharomyces*: Genome Dinamics, Protein Synthesis, and Energetics /Ed. J.R.Pringle, E.W.Jones, and J.B.Broach. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 1991. P. 193-261.
21. Инге-Вечтомов С.Г., Карпова Т.С. // Генетика. 1984. Т. XX. С.1620-1627.
22. Инге-Вечтомов С.Г., Тиходеев О.Н., Тихомирова В.Л. // Генетика. 1988. Т. XXIV. С. 2110-2120.

23. Инге-Вечтомов С.Г., Миронова Л.Н., Тер-Аванесян М.Д. // Генетика. 1994. Т. 30. С. 1022-1035.
24. Hinnebusch A.G. // J. Biol. Chemistry. 1997. V. 272. P. 21661-21664.
25. Хромов-Борисов Н.Н. // Исследования по генетике. Л.: Изд-во ЛГУ. 1976. Вып. 7. С. 20-33.
26. Friedberg E.C., Feawer W.J., Gerlach V.L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. V.97. P. 8681-8683.
27. Kodadek T. // Trends Biochem. Sci. 1998. V. 23. P. 79-83.



# ЛИМИТИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ ОРГАНИЗАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ, "КОРИДОР" ЭВОЛЮЦИИ И ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПРИОБРЕТЕНИЯ ШИРОКОГО ПРОФИЛЯ

В.А.Ратнер

Институт цитологии и генетики СО РАН; Новосибирский государственный университет, Новосибирск 630090, Россия

## Проблема и исходные определения

**Молекулярно-генетическая система управления (МГСУ)** клетки [1] представляет собой совокупность кодирующих макромолекул клетки (фракций ДНК, РНК, белков и их комплексов), в том числе молекулярных ферментативных комплексов (исполняющих устройств), осуществляющих с ними различные молекулярные процессы: синтез, распад, перенос, репарацию, рекомбинацию, и др.

МГСУ являются *сложными системами*. Сложность можно оценить, например, числом генов. Так, секвенированные геномы прокариотических клеток имеют от 500 до 5000 генов, а эукариотических - от 6000 до, вероятно, 100000. Кроме того, МГСУ могут быть разбиты на сотни и тысячи модулей организации, выполняющих определенные функции. Отношения между генами, их продуктами, модулями и т.д. образуют *конструкцию* МГСУ и описываются как *генные сети*.

Каждый тип модуля МГСУ имеет: определенную *минимальную сложность*, необходимую для выполнения функции; *максимальную сложность*, совместимую с функцией и допускающую достаточно эффективную комбинаторную изменчивость модуля; и в связи с этим - *максимальную границу функциональной нагрузки*, резко ограничивающую изменчивость и способность к дальнейшей эволюции.

Кроме того, МГСУ в целом и крупные модули имеют определенные эволюционные ограничения (пороги свойств и характеристик), связанные с их внутренней сложностью и конструкцией. Мы будем называть их порогами "*катастроф ошибок и потерь*". Отметим, что впервые представление о границе допустимых селективных потерь популяции ввел Дж. Холдейн [2], а понятие "катастрофа мутационных ошибок" ансамбля макромолекул принадлежит М.Эйгену [3,4]. В более поздней интерпретации "катастрофой" называется такое изменение динамического режима ансамбля макромолекул или популяции клеток вследствие ошибок или потерь,

которое несовместимо с их устойчивым воспроизведением либо непосредственно, либо в эволюционной перспективе.

Здесь уместно подчеркнуть эволюционный аспект проблемы. МГСУ клеток являются продуктами эволюции, в каждом из которых следует выявлять особенности, имеющие своими источниками факторы трех основных групп [5]: а) случайные; б) селективные; в) преддетерминированные уже имеющейся конструкцией ансамбля. Эти факторы и основанные на них эволюционные концепции не надо противопоставлять друг другу, а следует рассматривать в совокупности и взаимодействии. Фактически, опираясь на представление о "катастрофах ошибок и потерь", мы имеем дело с ограничениями эволюционного процесса, связанными с уже имеющейся организацией ансамблей и МГСУ, хотя оцениваем их с селективной точки зрения. Такие ограничения мы будем далее называть *"лимитирующими факторами организации"* [5].

Тем не менее эти ограничения не следует считать фатальными. Многие из них (если не все) могут быть преодолены или ослаблены при помощи т.н. *"эволюционных приобретений широкого профиля"*, т.е. таких новых свойств, подсистем, модулей, которые уничтожают лимитирование этих факторов организации и тем самым открывают новые глобальные направления эволюционного процесса.

### **Свидетельства существования множественных лимитирующих факторов организации МГСУ**

Современная теория молекулярной эволюции [5] дает множество примеров, свидетельств реальности "лимитирующих факторов организации" и снимающих их "эволюционных приобретений широкого профиля". Перечислим лишь наиболее очевидные из них с краткими комментариями.

#### ***А. Размер генома, мутации, отбор***

Если в матрицах ансамбля (или геномах популяции) возникают ошибки, оцениваемые отбором (мутации, абберации и т.п.), то это приводит к возникновению верхнего ограничения (порога) размера этих матриц.

**1. Катастрофа селекционных потерь** (детерминированный случай, Холдейн [2]). В бесконечной популяции геномы имеют  $J$  гетерогенных локусов, оцениваемых отбором. Если средний генетический груз на локус  $\bar{L}$ , а вклады локусов в груз аддитивны, то из

требования невырождения популяции ( $\bar{w} \geq 1$  – средняя приспособленность) следует ограничение на число локусов:

$$J \leq J^* = \frac{\ln w_{\max}}{\bar{L}},$$

где  $w_{\max}$  – приспособленность наилучшего генотипа. Холдейн оценил этот порог  $J^* \sim 300$  локусов при умеренных параметрах отбора. Следовательно, одновременно в отборе может участвовать только ограниченное число генов в геноме, иначе популяция не выдержит селективной нагрузки и погибнет (т.н. "дилемма Холдейна"). Остроту этого ограничения частично компенсирует особенность блочно-модульной организации геномов и МГСУ: существенная автономия модулей и ограниченное число модулей, лимитирующих организацию МГСУ в каждый момент эволюционного времени.

Для частного случая, когда генетический груз имеет мутационную природу ( $\mu$  – вероятность мутирования на ген, за поколение) (Кроу и Кимура [6]),  $\bar{L} = \mu$ . Тогда при  $w_{\max} = 10$  и  $\mu = 10^{-6}$  имеем  $J \leq J^* = \frac{\ln w_{\max}}{\mu} \cong 10^6$  генов. В действительности вклады

отдельных генов не аддитивны, а  $J^*$  существенно ниже.

**2. Катастрофа селекционных потерь** (стохастический случай) (Кроу, Кимура [5.6]). В конечной популяции, где взаимодействуют отбор и генетический дрейф, оценки зависят от их соотношений:

а) если отбор преобладает над дрейфом ( $|s| \gg 1/2N_e$ ), то размер генома

$$\nu \leq \nu^* \cong \frac{\ln w_{\max}}{k \cdot 2(1 + \ln 2N_e)} \cong 10^8 \text{ н.н.}$$

при  $w_{\max} = 10$ ,  $k = 10^{-9}$  – скорость фиксации замен на позицию, за поколение, а  $2N_e = 10^4$  – эффективная численность популяции;

б) если дрейф преобладает над отбором ( $|s| \ll 1/2N_e$ ), то размер генома

$$\nu \leq \nu^* \cong \frac{\ln w_{\max}}{k \cdot s \cdot 4N_e \ln 4N_e} \cong \frac{10^4}{s} \text{ н.н.,}$$

где  $s$  – давление отбора на локус, а остальные параметры такие же, как выше. При  $s \rightarrow 0$  (нейтральные мутации) размер генома  $\nu$  не ограничен. Однако если все мутации нейтральны, то гены не кодируют информации, т.е. такие геномы не имеют эволюционной перспективы.

**3. Катастрофа мутационных ошибок** (М.Эйген [3,4]). Аналогичные оценки были получены М.Эйгеном для ансамблей кодирующих матриц. Здесь задавались кинетические константы синтеза и распада различных фракций, что эквивалентно заданию отбора, а итоговое ограничение имело фактически такой же вид, как и выше,

$$\nu \leq \nu^* = \frac{\ln \sigma_m}{\mu},$$

где  $\nu^*$  - граница катастрофы ошибок (максимальный размер матриц), а  $\sigma_m$  - эффективный параметр отбора наилучшей матрицы,  $\mu$  - вероятность мутирования. Очевидно, что величина  $\nu^*$  существенно зависит именно от частоты мутирования, а отбор играет второстепенную роль. Фактически максимальный размер матриц задается активностью репарационных процессов, которые определяют темп мутирования. Так, для РНК-геномов, где системы репараций фактически неизвестны,  $\mu \sim 10^{-4}$ , а  $\nu^* \sim 10^4$  н.п., что соответствует ограничениям для геномов РНК-вирусов [4].

В компьютерных моделях М.Эйген показал [4,5], что в подпороговом состоянии ансамбли матриц сохраняют устойчивый консенсус, а при нарушении порога ансамбль превращается в группу случайных последовательностей, не имеющих устойчивого консенсуса. Иначе говоря, происходит потеря информации. Такие ансамбли эволюционно вырождаются. Приспособлением широкого профиля, снимающим (или отодвигающим) это ограничение, является возникновение систем репарации, понижающее вероятность мутирования  $\mu$ . Возможно, что возникновение ДНК-геномов связано как раз с появлением архива генетической информации с мощными системами репарации.

**4. Катастрофа информационных потерь последовательностей** (Бачинский, Ратнер [5]). Мы с А.Г.Бачинским исследовали задачу о наследовании генома гаплоидной клетки (и генетической информации о структуре белков) при делении в условиях ошибок репликации (помех). Из требования минимума потерь количества информации получены оптимизирующие значения частот использования аминокислот и доказано существование верхней границы размера генома:  $\nu \leq \nu^* = 1/\mu$ . Так, для гаплоидных клеток (типа *E.coli*), при вероятности мутирования  $\mu \sim 10^{-7}$ ,  $\nu^* \sim 10^7$  н.п., что отвечает реальным размерам гаплоидных ДНК-геномов бактерий.

Таким образом, верхний порог катастрофы информационных потерь имеет ту же природу, что и порог катастрофы мутационных ошибок. Это предел, ограничивающий

накопление генетической информации в гаплоидном геноме. Ясно, что такой порог является лимитирующим фактором организации, ограничивающим возможность эволюции с накоплением генетической информации. Приспособлением широкого профиля, отодвигающим порог этой катастрофы до  $v^* \sim 10^{14}$  н.п., является переход к диплоидности.

**5. Катастрофа аберрационных потерь** (делеции – дупликации) (Кель, Колчанов, Соловьев [7]). Оценки реальных скоростей делеций-дупликаций с участием внутригенных повторов показали, что значения этих величин ( $\rho$ ) весьма близки к частотам мутирования и связаны обратным соотношением с размером кодирующей части генома  $v^* \cong 3,5/\rho$ . Для *E.coli*  $v^* \sim 4,1 \cdot 10^6$  н.п., что близко к известному размеру генома  $\sim 4,7 \cdot 10^6$  н.п., а  $\rho = 0,86 \cdot 10^{-3}$  на 1000 н.п. Эволюционным приспособлением широкого профиля, ослабляющим этот лимит, служит «рыхлость» геномов эукариот, когда 90-95% ДНК не участвует в кодировании белков. В этом случае существенно понижаются потери при делециях и дупликациях.

### ***Б. Структурная устойчивость ансамблей***

**6. Катастрофа структурной устойчивости молекулярных ансамблей** (Ратнер, Шамин [5]). Если молекулярные ансамбли матриц содержат несколько фракций (фактически - групп сцепления), различающихся по специфичности и параметрам репликации, то структурная устойчивость ансамблей становится ограниченной. Мы с В.В.Шаминым [5] доказали утверждение, что в таких системах нетривиальные равновесия (без утраты компонент) возможны лишь при необходимом ограничении  $n \leq k + 1$ , где  $n$  – число групп сцепления, а  $k$  – число процессов репликации различной специфичности. Если имеется одна универсальная система репликации ( $k = 1$ ), то  $n \leq 2$ . Это очень сильное конструктивное ограничение ансамблей макромолекул. Оно связано с тем, что различие параметров репликации фракций автоматически приводит к вытеснению менее приспособленных фракций, т.е. к утрате части генетической информации и гибели ансамбля. В этом и состоит структурная неустойчивость таких ансамблей. Средством подавления этой неустойчивости являются различные механизмы сцепления матриц или синхронизации их репликации.

**7. Катастрофа сегрегационных потерь групп сцепления (плазмид) при неорганизованной сегрегации** (Ратнер, Куличков, Шамин [5]). В этом случае источником сегрегационных потерь является случайное распределение групп

сцепления между дочерними клетками, которое зависит от числа этих групп ( $k$ ) и от степени их дублирования ( $\alpha$ ). Нами показано, что для гаплоидных геномов ( $\alpha = 1$ ) число разных групп сцепления ограничено сверху ( $k \leq 2$ ). Иначе говоря, в результате возникает жесткий отбор в направлении объединения разных групп сцепления в одну большую гаплоидную группу. Любопытно, что именно такова организация геномов у многих бактерий (*E.coli* и др.). Эволюционным приспособлением широкого профиля, снимающим это ограничение, является возникновение системы организованной сегрегации групп сцепления.

### ***В. Многоклеточность***

**8. Катастрофа замедления адаптивной эволюции** (Ратнер, Омелянчук, Колчанов [5]). При переходе от одноклеточных к многоклеточным организмам происходит резкое падение численности популяций, появляется диплоидность, длительный онтогенез и замедление воспроизведения. Нами показано [5], что в результате происходит резкое падение (на несколько порядков величины) скорости адаптивного эволюционного процесса, а скорость нейтральной эволюции сохраняется. Ясно, что замедление адаптивной эволюции – это существенный лимитирующий фактор организации многоклеточных систем. В таких системах обычный мутационный процесс уже недостаточен для обеспечения адаптивной эволюции. Эволюционным приобретением широкого профиля, снимающим этот лимит, является переход к “рыхлому” геному, содержащему до 90-95% некодирующих последовательностей. При этом резко активизируются все механизмы блочно-комбинаторной изменчивости: экзон-интронная структура генов, мобильные генетические элементы, мультигенные семейства и другие повторы, и т.п.

**9. Катастрофа мутационного вырождения и старения МГСУ.** Когда число клеток многоклеточного организма достигает значений  $P > 1/\mu$ , где  $\mu$  - вероятность мутирования на геном, то начинают накапливаться мутантные соматические клетки. Постепенно это становится опасным для многоклеточных систем, снижает функции и жизнеспособность, приближает старение.

**10. Катастрофа онкогенного перерождения МГСУ** клеток тоже связана с многоклеточностью. Возникновение и разрастание онкогенных клонов является реальной угрозой жизни многоклеточных систем.

**11. Катастрофа инфекции макрохозяина микроразитом** (вирусами, бактериями, одноклеточными). Микроразиты размножаются со скоростями на много порядков более высокими, чем их многоклеточные хозяева. Поэтому на популяционном уровне в экосистеме макрохозяин не может компенсировать потери от инфекции микроразита и получает верную смерть.

Эволюционным приспособлением широкого профиля, преодолевающим все эти лимитирующие факторы многоклеточной организации (пп.9, 10, 11), является появление иммунной системы - механизма молекулярной комбинаторики и быстрого клонального размножения защитных механизмов.

### *Г. Другие ограничения*

**12. Катастрофа замедления адаптивной эволюции при увеличении функциональной нагруженности модулей МГСУ** (Ратнер [5]). Этот феномен имеет место всегда, когда функциональная нагрузка некоторого важного модуля приближается к максимально возможному значению. В этом случае падает адаптивная изменчивость и скорость адаптивной эволюции. Такого типа лимит мы уже обсуждали в п. 8. Наступает эволюционный тупик, допускающий только «горизонтальную эволюцию» - комбинирование вариантов уже достигнутой организации. Эволюционные приспособления широкого профиля, снимающие такие лимиты, состоят в образовании новых комбинаторных источников блочно-модульной изменчивости. Иначе говоря, это формирование новых уровней иерархической организации МГСУ.

**13. Катастрофа стохастического вырождения популяции (ансамбля)** – т.н. «кошмар вырождения» (Ратнер, Коростышевский, Штабной [5]). Согласно теории случайных процессов, любая популяция асимптотически либо случайно вырождается (гибнет), либо бесконечно размножается. Поскольку все реальные популяции конечны, асимптотически они должны погибнуть по случайным причинам. Однако есть реальный способ преодолеть это ограничение [5]. Мы показали, что этим способом служит достаточно быстрое усложнение информационно-генетической организации ансамбля, приводящее к уменьшению вероятности случайной гибели. Тогда, при обязательном участии некоторых аналогов наследственности, изменчивости и отбора, а также некоторых других свойств, асимптотическое вырождение ансамбля перестает быть фатальным. С положительной вероятностью асимптотически он может не

выродиться. Иными словами, именно формирование базиса организации МГСУ и является тем эволюционным приобретением широкого профиля, которое преодолевает “кошмар вырождения”.

### **Сценарий процесса молекулярной эволюции МГСУ**

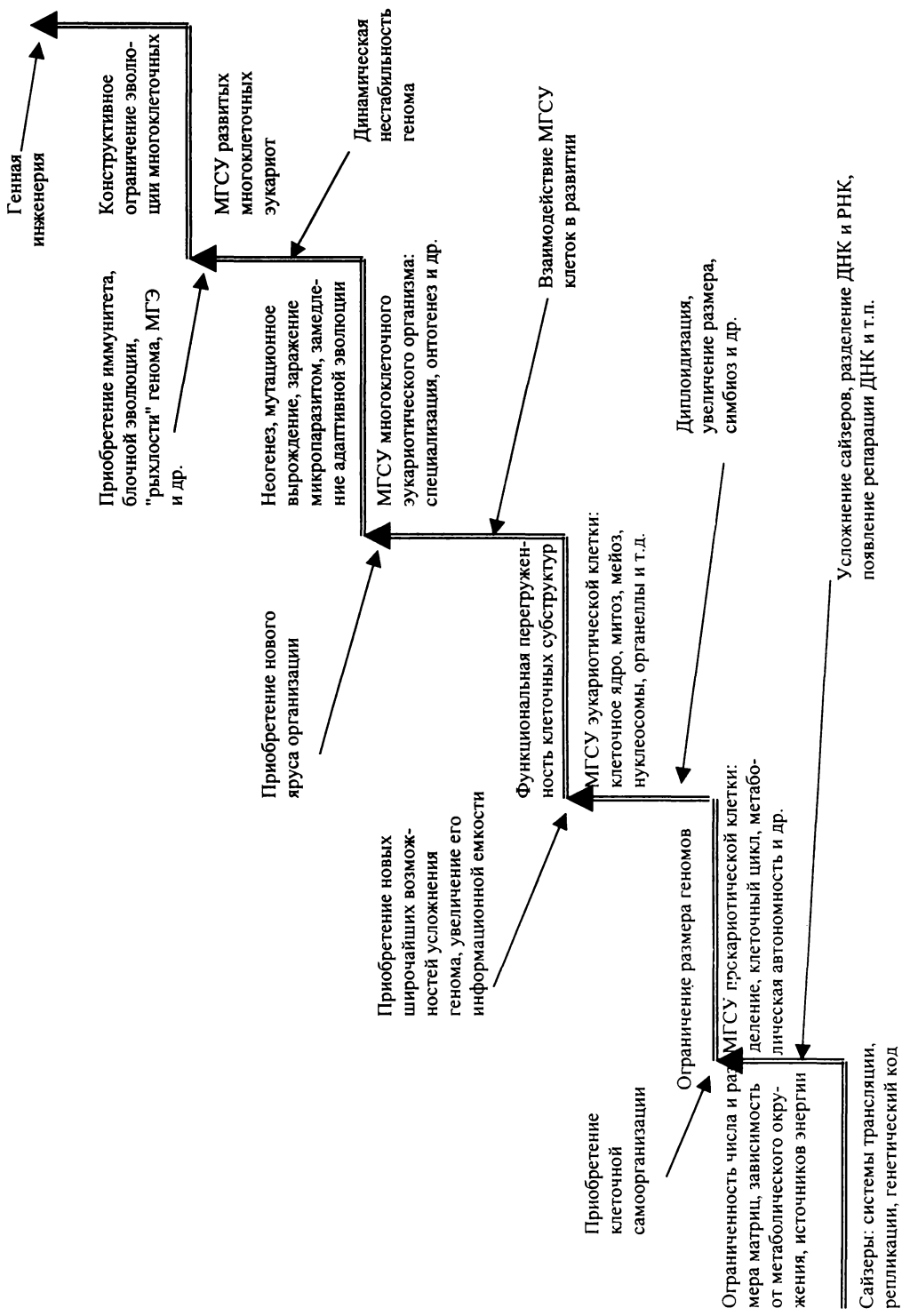
Опираясь на вышеизложенные соображения, можно приступить к построению сценария процесса молекулярной эволюции ансамбля или МГСУ. Каждый ансамбль имеет множественные лимитирующие факторы организации, из которых в каждый момент времени реально лимитирует лишь небольшое их число. Эти границы катастроф образуют своего рода «эволюционный коридор», внутри которого ансамбль способен эволюционировать «по горизонтали», т.е. без появления существенных эволюционных новаций. Нарушение границ «катастроф» приводит к гибели ансамбля либо непосредственно, либо в эволюционной перспективе.

Однако если какое-либо из лимитирующих ограничений будет преодолено при помощи «эволюционного приспособления широкого профиля», то ограничение эволюции исчезает, возникает своего рода «окно» для нового эволюционного направления, базирующегося на этом приспособлении. Если это «окно» связано с появлением новых источников комбинаторной изменчивости, то в результате возникает новый уровень организации ансамбля или МГСУ.

Таким образом, в основу построения «сценария» эволюции любого ансамбля можно положить наиболее крупные события: существование лимитирующих факторов организации и их преодоление при помощи эволюционных приобретений широкого профиля [5]. Этим будет построен основной костяк эволюционного процесса. Остальные события эволюции вторичны, они могут быть присоединены к этому костяку в качестве дополнительных ветвей, микроэтапов и т.д.

На рисунке приведен «сценарий» основных этапов процесса молекулярной эволюции МГСУ [5]. Он достаточно разумен и обоснован на уровне современных знаний. С другой стороны, он не является догмой и может быть перестроен при появлении новых данных о лимитирующих факторах организации и эволюционных приспособлениях широкого профиля.





Схематическое изображение "сценария" биологической молекулярной эволюции

### Список литературы

1. Ратнер В.А. Концепция молекулярно-генетических систем управления. Новосибирск: Изд-во НГУ, 1963.
2. Haldane J.B.S. The cost of natural selection. // J.Genet. 1957. V. 55. P. 511-524.
3. Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. М.: Мир, 1973.
4. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл. М.: Мир, 1982.
5. Ratner V.A., Zharkikh A.A., Kolchanov N.A., Rodin S.N., Solovyov V.V., Antonov A.S. Molecular Evolution. Berlin e.a.: Springer-Verlag, 1996.
6. Crow J.F., Kimura M. An Introduction to Population Genetics Theory. Minneapolis: Burgess Publ. Co, 1970.
7. Кель А.Э., Колчанов Н.А., Соловьев В.В. Математическое моделирование в молекулярной биологии и генетике. Теория мутационного процесса: делеции и дупликации. Новосибирск: Изд-во НГУ, 1989.

# САМОВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ АНСАМБЛЕЙ МАКРОМОЛЕКУЛ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ

*В.А.Ратнер*

Институт цитологии и генетики СО РАН; Новосибирский государственный университет, Новосибирск 630090, Россия

## **1.Кодирующие макромолекулы, ансамбли макромолекул, МГСУ. Блочно-модульный принцип организации.**

*Кодирующие макромолекулы (ДНК, РНК, белки):* их основные молекулярные свойства и функции определяются почти исключительно их размером, составом и порядком мономеров. Единицей описания является *фракция*. Ансамбль макромолекул - совокупность фракций, связанных между собой процессами матричного и нематричного синтеза, ферментативного катализа, взаимного опознания и агрегации, распада, изменения, структурного сцепления и др. и помещенных в некоторую среду, где эти процессы возможны (“информационный ящик” М.Эйгена).

*Молекулярно-генетическая система управления (МГСУ) клетки:* совокупность кодирующих макромолекул (фракций ДНК, РНК, белков и их комплексов) клетки, в том числе молекулярных ферментативных комплексов, осуществляющих с ними различные молекулярные процессы (исполняющих устройств): синтез, распад, перенос, репарацию, рекомбинацию, модификацию, управление и др. Динамическая структура ансамбля и МГСУ описывается набором концентраций этих фракций и комплексов, а также *конструкцией*, т.е. схемой их функциональных взаимодействий. Сейчас эти схемы называют *генными сетями*.

Ансамбли макромолекул и особенно МГСУ построены по иерархическому блочно-модульному принципу. *Блоком (модулем)* называют структурно-автономную и целостную подсистему, имеющую определенную функциональную нагрузку. Каждый тип модуля имеет нижний уровень сложности, необходимый для обеспечения функции. Кроме того, есть верхняя граница сложности типов модулей, обеспечивающая достаточное разнообразие вариантов функций и комбинаторной изменчивости. Каждый отдельный тип модуля имеет также верхнюю границу функциональной нагрузки.

## 2. Самовоспроизведение как феномен

В теории автоматов (систем управления) представление о самовоспроизведении сформулировано и конструктивно решено Дж. фон Нейманом (50-е годы, опубл. 1966-1971 гг.). Эти идеи в сильной степени навеяны биологией, в частности ранней молекулярной биологией (до 1957 г.). Автомат называется самовоспроизводящимся, если он способен сконструировать (построить) свою копию из стандартного набора компонентов. Применительно к ансамблям макромолекул и МГСУ это свойство определяется так: *самовоспроизведением ансамбля* называют способность воспроизвести все свои молекулярные компоненты и отношения между ними (включая “конструкцию”), а также разделить копию и оригинал в пространстве, при помощи внутрисистемных устройств, которые сами построены из кодирующих макромолекул. Ансамбли макромолекул рассматриваются в “информационном ящике” М.Эйгена.

Самовоспроизведение - важнейшее свойство живого. Однако функциональное обеспечение этого свойства не размыто по ансамблю в целом, т.е. не относится к любому его компоненту в отдельности, а кодируется в специализированной подсистеме - *модуле самовоспроизведения*. Есть минимальная сложность этого блока, обеспечивающая функцию; есть максимальная сложность, не отягощающая эту функцию; есть верхняя граница функциональной нагрузки модуля, совместимая с возможностью его эволюции.

## 3. Требования к макромолекулярным системам самовоспроизведения

Эти требования частично являются “материализацией” абстрактных требований фон Неймана, но включают также и другие естественные требования на уровне ансамблей: универсальность, динамическую, структурную и эволюционную устойчивость, способность накапливать генетическую информацию и проч.

а) Для длительного сохранения информации и организации (т.е. для наличия генетической памяти) макромолекулы должны быть синтезируемы по *матричному принципу*, в частности, путем конвариантной репликации полинуклеотидов.

б) Все молекулярные процессы в ансамбле (синтез, распад и т.д.) требуют исполняющих устройств, осуществляющих *катализ*. Без ферментативного катализа

скорости всех процессов ничтожны. Существенно, что эти устройства сами должны быть построены из кодирующих макромолекул.

в) Блок самовоспроизведения должен быть *ядром молекулярно-генетической организации* ансамбля или МГСУ. Поэтому он должен быть *универсальным*, т.е. воспроизводить все фракции макромолекул (определенной природы) ансамбля. Универсальность может быть связана либо с низкой специфичностью катализа к матрицам, либо с наличием универсальных знаков пунктуации при высокой специфичности катализа.

г) Все синтетические активности работают с ошибками (мутации, выпадения-вставки и др.). Поэтому всегда существуют т.н. “границы катастроф ошибок и потерь” (Эйген и др.), т.е. *максимальные границы* размера макромолекул. Если  $\mu$  - вероятность летальных мутаций или других потерь и ошибок, то максимальный размер  $L^* \approx 1/\mu$ . Слабоспецифичные катализаторы имеют большую вероятность ошибки, высокоспецифичные - более низкую. Кроме того, вероятность ошибки резко падает при участии систем репарации, использующих принцип дублирования информации: двуцепочечность ДНК, диплоидность, мультигенные семейства, повторы и т.д. Границы катастроф устанавливают сверху размер макромолекул, т.е. принципиальную возможность накопления в них информации. Это особенно существенно для структур наследственной памяти (геномов). Фактически речь идет об “информационной” устойчивости ансамблей.

д) Ансамбли макромолекул и популяции клеток, характеризуемых МГСУ, представляют собой эволюционирующие системы, которые имеют свои эволюционные ограничения. Главные из них - это принципы устойчивости. *Динамическая устойчивость* ансамблей - существование нетривиальных устойчивых состояний или режимов при сохранении всех компонентов конструкции. Она появляется либо при уравнивании встречных потоков синтезов и распадов, мутаций и других переходов фракций друг в друга, либо при возникновении циклов организации (необходимое условие). *Параметрическая устойчивость* - малая зависимость состояний и режимов от параметров системы. *Структурная устойчивость* - восстановление конструкции ансамбля при появлении (или удалении) отдельных компонентов или взаимодействий. Другой вариант - слабая чувствительность состояний и режимов к изменению

конструкции ансамбля. *Эволюционная устойчивость* - способность ансамбля или популяции существовать без вырождения достаточно долго (в принципе - бесконечно долго) в постоянных или меняющихся условиях окружения, преодолевать лимитирующие факторы организации и эволюции, случайные и организованные потери и т.д.

#### 4. Самовоспроизводящиеся фракции макромолекул

В принципе, это возможно только в случае, когда какая-либо фракция имеет активность *универсального самосинтеза*: рибозим РНК-репликазы для РНК и безматричный фермент полипептид-синтетаза для белков. В первом случае синтез матричный, во втором - нематричный (случайный или неслучайный). В принципе, рибозимы, в том числе РНК-репликазы, обнаружены, но их эффективность гораздо ниже, чем белковых ферментов РНК-репликаз. Вероятности ошибки ниже, чем спонтанные ( $10^{-2}$ ), но выше, чем для белковых РНК-репликаз ( $10^{-4}$ ), т.е.  $10^{-4} < \mu < 10^{-2}$ . Примем для рибозима  $\mu \sim 10^{-3}$ .

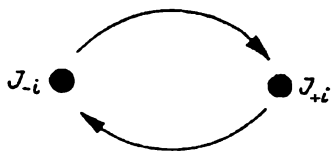


Рис. 1

4.1. *Эйгеновская задача: ансамбль РНК - циклов ( $\pm i$ -пар) без катализа* (рис. 1).  $i = 1, n$ .

- а) Матричная молекулярная память есть.
- б) Катализ полностью отсутствует.

Предполагается слабоэффективный матричный,

бесферментный синтез РНК. в) Поскольку ферментов нет, процесс универсален при низкой активности синтеза. г) Вероятность спонтанных “квантовых” ошибок репликации –  $\mu \sim 10^{-2}$  на позицию, на молекулу, за цикл репликации. Тогда верхняя граница “катастрофы мутационных ошибок”  $L^* \approx 1/\mu \sim 10^{+2}$  н. Такие фракции слишком малы, чтобы кодировать каталитические активности. д) В ансамбле наиболее короткие фракции вытеснят более длинные. Ансамбль не имеет полиморфного равновесия или режима. В эволюционной перспективе ансамбль вырождается.

*Общее заключение:* ансамбль эволюционно неустойчив, не способен быть ядром организации и накапливать информацию.

4.2. *Обобщение эйгеновской задачи: ансамбль РНК-циклов ( $\pm i$ - пар) с катализом рибозимом РНК-репликазой* (рис. 2).  $i = 1, n$ , где  $n$  - число пар, а фракция  $+k$  - рибозим,

универсальный для всех  $n$  пар. а) Матричная память есть. б) Катализ процесса есть - репликаза. в) Рибозим РНК-репликаза универсален в ансамбле, т.е. реплицирует все фракции РНК, может быть ядром организации ансамбля. Активность предполагается промежуточной между спонтанным уровнем и белковой РНК-репликазой.

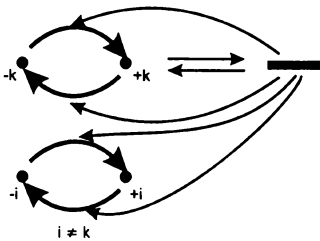


Рис. 2.

г) Вероятность ошибок репликации РНК предполагается промежуточной между спонтанной и с участием белковых РНК-репликаз, т.е.  $\mu \sim 10^{-3}$ . Отсюда максимальный размер РНК  $L^* \approx 1/\mu \sim 10^{+3}$ , примерно - ген. д) Популяционная динамика: все  $\pm i$ -пары внутренне уравниваются; наличие рибозима усилит репликацию  $\pm k$ -пары, но затем и всех остальных.

Суммарный продукт нарастает. Однако затем проявится отбор в пользу самых коротких фракций для всех  $i \neq k$ . В эволюционной перспективе - вырождение всех фракций, кроме  $k$ -й. Остается только самовоспроизводящийся рибозим.

*Общее заключение:* ансамбль эволюционно неустойчив; рибозим-репликаза временно может быть ядром организации, которая очень примитивна и в перспективе исчезает. Накопление информации невозможно. Эволюционная перспектива отсутствует. Кроме того, активности рибозимов ограничены по сравнению с белками-ферментами. Высока частота ошибок. Фракция  $\pm k$  будет представлена квазивидом близких макромолекул размером порядка отдельного гена. Поэтому РНК-мир ограничен в своих возможностях, однако пригоден как временный фон для возникновения молекулярно-генетической организации, обеспечивающий каталитический матричный синтез фракций РНК размером до гена.

4.3. Ансамбль полипептидов с участием полипептид-синтетазы. Номера белков  $i = 1, n$ , где  $n$ - число белков, а фракция  $i = k$  - безматричная, универсальная полипептид-синтетаза, катализирующая случайный или неслучайный синтез белков. а) Матричная память отсутствует. б) Катализ синтеза есть: синтетаза синтезирует также себя наравне с другими фракциями (случайно или неслучайно), в) Универсальность есть. г) Если есть ошибки синтеза (оценка отсутствует), то возможна и верхняя граница катастрофы ошибок. Однако природа глобулярных белков такова, что по другим причинам их

размер ограничен  $10^2 - 10^3$  мономеров. д) Циклов нет, соответствующих равновесий и режимов нет. Участие синтетазы увеличивает скорость роста ансамбля.

*Общее заключение:* матричной памяти нет, накопление информации невозможно; полипептид-синтетаза без памяти не может быть ядром организации; ансамбль бесперспективен для эволюции.

## 5. Циклические самовоспроизводящиеся ансамбли макромолекул

Образование циклических конструкций - мощное организационное средство стабилизации ансамблей. Предполагается разделение функций: РНК - матрицы, белки - катализаторы. Тогда отдельные фракции матриц и белков не самовоспроизводимы. Они представлены квазивидами. Предполагается, что уже существуют исполняющие устройства (ферментативные комплексы) репликации РНК и трансляции. Для таких ансамблей нами (Ратнер и Шамин) было показано ограничение, необходимое для структурной устойчивости:  $\sim n \leq k + 1$ , где  $k$  - число разных по специфичности процессов репликации (исполняющих устройств), а  $n$  - число несцепленных матриц.

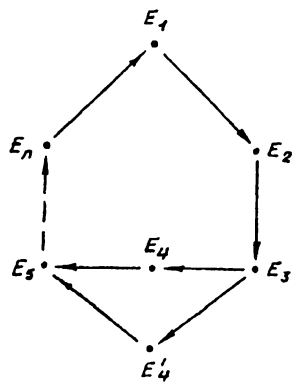


Рис. 3.

5.1. *Эйгеновская задача: цикл специфичных белков-синтетаз* (рис. 3). В этом цикле белок предыдущего звена - специфическая полипептид-синтетаза следующего белка. Синтез идет безматрично. а) Матричной памяти нет. Отсутствует конвариантная репликация. б) Катализ есть - специфичные полипептид-синтетазы по циклу. в) Цикл не универсален, т.е. не может быть ядром организации. г) Если ферменты - глобулярные белки, то их размер  $\sim 10^2 - 10^3$  мономеров. Ошибки не оценены. д) Цикл

может быть динамически уравновешен. Эволюция путем мутаций и отбора невозможна.

*Общее заключение:* белковый цикл не имеет памяти, не способен к эволюции и к накоплению информации. Эволюционно бесперспективен. Не может быть ядром молекулярной организации.



5.2. *Каталитический гиперцикл Эйдена с трансляцией* (рис. 4). Цикл этап-специфичных РНК-репликаз и их матриц. Специфичность ферментов - по циклу. Универсальная система трансляции предполагается, но не включена в цикл, а присутствует где-то в боковых ветвях, за кадром. а) Матричная память есть, конвариантная репликация - тоже. б) Катализ основных процессов есть - специфические РНК-репликазы и система трансляции за кадром. в) Трансляция универсальна, репликация не универсальна, т.е. гиперцикл не может быть ядром молекулярной организации. г) Вероятности ошибок репликации РНК для известных репликаз  $\sim 10^{-4}$ , следовательно, существует верхняя граница размера РНК-фракций  $L^* \sim 10^4$  н., т.е.  $\sim 10$  генов. д) Динамическая устойчивость обеспечена, цикл имеет устойчивые равновесные состояния и режимы, т.е.

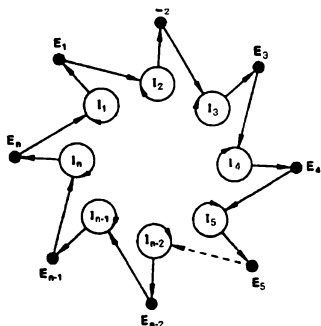


Рис. 4

может существовать сбалансированно неограниченное время. Способен эволюционировать путем мутаций и отбора, не вырождается асимптотически. Структурно устойчив:  $n = k$ , т.е.  $n \leq k + 1$ . Структурная устойчивость всегда не нарушена. Фракций РНК может быть сколько угодно. Фракции представлены квазивидами.

*Общее заключение:* Гиперцикл имеет множество динамических и эволюционных достоинств, в частности, способен эволюционировать, накапливать информацию, не имеет ограничений на число фракций РНК, а значит, - на суммарное число генов. Недостаток организации - неуниверсальность репликации. Поэтому он не может быть ядром молекулярной организации.

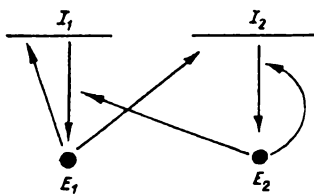


Рис. 5

5.3. *Сайзер РНК-белок* (рис. 5). Сайзером (syser) называется циклическая система самовоспроизведения (ансамбль) с универсальными процессами репликации и трансляции. Они явно присутствуют в цикле. Сегрегация случайная, она предполагается за кадром.

а) Есть матричная память и конвариантная репликация. б) Катализ репликации РНК и трансляции есть: активности РНК-

репликазы и полипептид-синтетазы. в) РНК-репликаза и полипептид-синтетаза универсальны при низкой или высокой их активности. Нет препятствий, чтобы сайзер стал ядром организации, хотя бы временно. г) РНК-репликазы имеют вероятности ошибок  $\sim 10^{-4}$ , т.е. фракции РНК имеют верхнюю границу размера  $L^* \sim 10^4$  н., т.е.  $\sim 10$  генов. д) Устойчивые динамические равновесные состояния и режимы есть. Возможна структурная устойчивость при  $n \leq k + 1$ .  $k = 1$ ,  $n \leq 2$ , т.е. возможно не более двух несцепленных матриц. Фактически это мощное давление отбора в пользу объединения матриц в минимальное допустимое число групп сцепления. Однако, из предыдущего, размер матриц не более 10 генов, поэтому весь ансамбль может содержать не более 20 генов. Для клетки этого маловато. Информационная емкость ограничена.

*Общее заключение:* сайзер РНК-белок может эволюционировать путем мутаций и отбора, имеет матричную память и универсальный катализ. Способен накапливать информацию, но имеет жесткие ограничения на число генов. Устойчив динамически, структурно, эволюционно. Может быть ядром организации, но не клеточной, а скорее доклеточной или редуccionной - типа РНК-вирусов. В добиологической эволюции может быть этапом на относительно примитивном уровне организации.

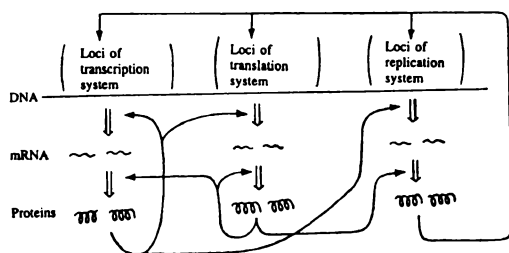


Рис. 6

5.4. Сайзер ДНК-РНК-белок (рис. 6). Разделение ДНК и РНК существенно для появления в ДНК систем репараций. Для этого существенно дублирование информации (двуцепочечность ДНК, диплоидность, мультигенность,

повторы и т.п.). Ферментативные системы исполнения репликации, транскрипции, трансляции, репарации (за кадром) универсальны. Сегрегация случайна, она тоже за кадром. а) Матричная память есть (ДНК), теперь она еще репарируется. б) Катализ всех процессов есть, эффективный. в) Все ферменты универсальны, т.е. этот сайзер может быть ядром организации. г) ДНК-полимеразы (в условиях репарации) имеют вероятности ошибок  $\mu \sim 10^{-7} - 10^{-8}$ , т.е. гаплоидный ДНК-геном имеет верхнюю границу  $L^* \sim 10^7 - 10^8$  н.п., или потенциал для  $10^4 - 10^5$  генов. Этого более чем достаточно, чтобы кодировать клеточную ( $> 300$  генов) и многоклеточную ( $> 6000$  генов)

организацию как у прокариот, так и у эукариот. Есть запас емкости для обеспечения “рыхлости” генома при диплоидности  $L^* \sim 10^{14}$  н.п. д) За счет цикла есть устойчивые состояния и режимы ансамбля. В условиях неорганизованной сегрегации есть общее ограничение на число несцепленных ДНК-матриц:  $n \leq k + 1$ .  $k = 1, n \leq 2$  - необходимое условие структурной устойчивости. Это мощное селективное давление в пользу сцепления ДНК-матриц в один большой гаплоидный геном (как у бактерий). При организованной сегрегации это условие становится несущественным, т.е. число групп сцепления может быть любым.

*Общее заключение:* сайзер ДНК-РНК-белок способен эволюционировать путем мутаций и отбора, почти не имеет ограничений накопления информации. Динамически, структурно и эволюционно устойчив. Появление двуцепочечной ДНК, а также - диплоидности и повторенности позволило организовать системы репарации, которые существенно понизили вероятности мутирования и отодвинули границы катастроф ошибок очень далеко. Этим заведомо обеспечена сложность клеточной и многоклеточной организации. Сайзеры ДНК-РНК-белок могут быть ядром клеточной организации. Фактически этого достаточно также для кодирования многоклеточной организации с учетом “рыхлости” геномов и других свойств. Тем более этого достаточно в условиях организованной сегрегации.

## 6. Эволюция сайзеров

а) Рассмотренные модели сайзеров можно выстроить по возрастанию сложности их самих и ансамблей, которые они самовоспроизводят:

РНК  $\rightarrow$  РНК-рибозим  $\rightarrow$  Сайзер РНК-белок  $\rightarrow$  Сайзер ДНК-РНК-белок  
 (РНК-мир, до гена) (до РНК-вирусного генома) (клеточный геном и выше)  
 ( доклеточные формы ) ( клеточные формы )

Здесь не обсуждаются конкретные пути перехода между вариантами, а только констатируются соответствия и оценки.

б) Базовый клеточный сайзер ДНК-РНК-белок имеет 3 модуля. Каждый из них может быть внутренне усложнен и внешне надстроен без утраты свойства самовоспроизведения, которое обеспечивается указанными циклическими связями. Можно ожидать, что где-то есть границы структурной и функциональной устойчивости такого наращивания. Их надо найти и оценить.

в) По данным К.С.Макаровой и Е.Кунина, по результатам сравнения генов 21-го секвенированного клеточного генома (в основном - бактерии) (июнь 1999 г. - личное сообщение) наиболее консервативны гены трех групп: репликации, транскрипции и трансляции, т.е. *сайзера!* Это значит, что они почти достигли предела функциональной нагрузки. МГСУ - иерархическая система: ядро организации и нижний уровень - сайзер, над ним - уровни клетки и многоклеточного организма.

# THE GENETIC THEORY OF ADAPTIVE EVOLUTION

*V.V. Sukhodolets*

State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms,  
Moscow 113545, Russia

The theory of adaptive evolution is presented that is based on the notions of fitness, in its original sense given by Fisher, and ecological stability of organisms. The latter characterizes the ability of organisms to withstand the action of adverse external factors and is determined as the probability of the organism's survival and participation in reproduction. Ecological stability and fitness provide the ability of the organism to exist under different external conditions, i.e. its ecological potential. In the current microevolution, the recovery of ecological stability lost sometimes by the organisms is the result of genetic exchange within the species.

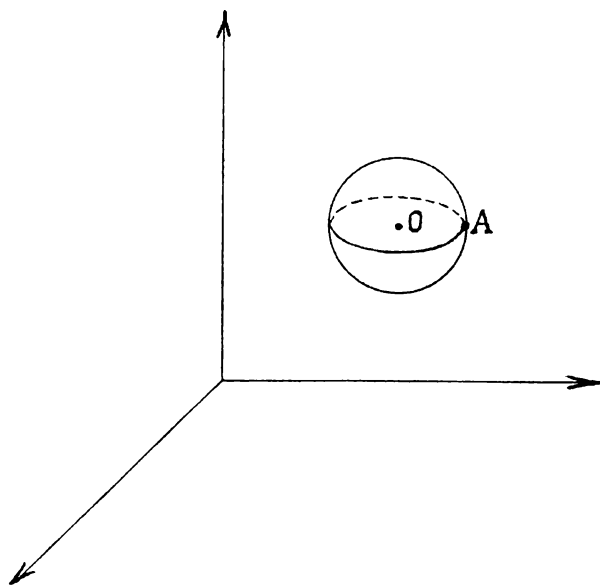


Fig. 1. The scheme illustrating adaptation model of Fisher

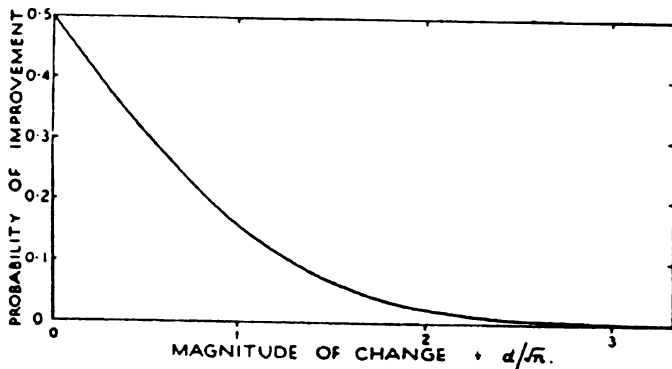
In the large scale macroevolution, ecological stability of successful species is increased, which explains the rise in the level of biological organization, i.e. biological progress.

Seventy years ago, R. Fisher, in the work "The genetical theory of natural selection" [1] (1st ed. 1930), put forward the idea that

adaptation of organisms to the external conditions proceeds by small steps, that is, adaptation is the result of mutations having a small effect on the organism.

According to Fisher, the main genetic parameter characterizing the adaptation of a population to the environment is fitness, also called the Malthusian parameter of population increase. This parameter ( $r$ ) is the relative rate (per individual) of population increase in the equations  $dN/dt = rN$  or  $R = e^{rt}$ , where  $R$  is the increase in population number ( $N$ ) at time  $t$ . In the adaptation model of Fisher, organisms, in the process of natural selection, gradually approach a point of optimal adaptation in the multidimensional space of fitness values. The closer is the point of optimal adaptation the less should be the fitness change that provides an approach to it (Fig. 1). To become closer to the point of optimal adaptation (O) the organism should “enter” the sphere surrounding this point. Figure 2 presents the graph taken from the book of Fisher showing that the less is the magnitude of change in organism’s fitness the greater is the probability of an improvement in its adaptation to a given environment.

Fig.2. The relation between the magnitude of an undirected change and the probability of improving adaptation (from Fisher [1])



Although the notion of fitness given by Fisher was criticized by many authors, it reflects the real process of an

improvement in the organism’s physiology due to the accumulation of mutations with small regulatory effect. The natural selection resulting in the accumulation of such mutations may be accordingly referred to as regulatory selection [2]. In this process, organisms with higher fitness are selected under conditions of the normal reproduction of population number as the individuals that have an advantage in the rate of propagation in a given environment. As an example, we can consider selection in favor of optimal synonymous codons in actively translated genes in many organisms, including *Drosophila*. It was shown that in this process even “silent” nucleotide replacements in the 3rd codon position have a selective advantage [3].

Thus, in the genetic theory of adaptation proposed by Fisher, the notion of fitness is interpreted as propagation rate. If population number is decreased the value of fitness ( $r$ ) becomes negative and, therefore, it seems to supply an equally good measure for both the

increase and decrease in population number particularly from the mathematical point of view. However, the propagation itself and, accordingly, differential reproduction of organisms in biological sense differs in principle from their differential elimination. The process of differential elimination is in need of applying a special notion of ecological stability (and the corresponding parameter to measure the probability of survival of organisms in the environment irrespective of their propagation).

Ecological stability characterizes the ability of organisms to override the influence of adverse external factors irrespective of their ability to propagate. Ecological stability is the probability of survival and reaching the reproductive stage for every organism born alive. However, for practical measurement of ecological stability, the product of the corresponding probability value by the average life time of the organism can be used [4].

Alterations in ecological stability of organisms are carried out in another way than those in fitness. This is natural selection based on the preferential survival of selected individuals in the changed environment. Selection of this kind occurs when populations are not reproduced and the population number decreases. If the elimination of organisms takes place, small changes in their physiology have no effect because it does not matter when organisms die, a little earlier or a little later. This process may be stopped only by some large change in the original biological organization, that is by altering the basis of an organism – its ecological stability. The increase in ecological stability may be due to the acquisition by an organism of valuable adaptive genes through genetic exchange. On the other hand, the decrease in ecological stability may result from the loss of adaptive genes in recessive homozygotes. Therefore, reproductive success and the survival are distinct biological phenomena that lead to alterations in different characteristics of organisms.

A large population can constantly maintain its number (Fig. 3A). In such a population, the elimination of some organisms and propagation of others might occur at the same time. Hence, organisms with the increased level of fitness and ecological stability as well can be selected. However, in such a population that is normally reproduced, the meaning of  $r$  is constantly increased due to preferable reproduction of organisms with a higher value of fitness. As a result, in many prosperous species (particularly in rodents, insects and other animals), the weakening in the action of adverse external factors results in an immediate rise in population number and microevolution proceeds in the manner of recurrent splashes in population number, or “cycles” [5]. Each cycle covers several

generations of animals and includes a sharp increase in population number followed likewise by its sharp decrease (Fig. 3B).

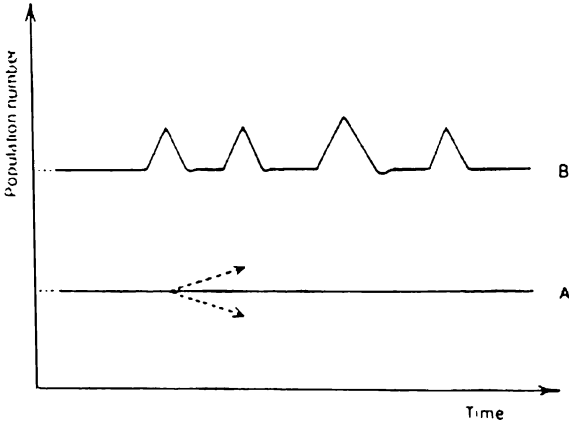


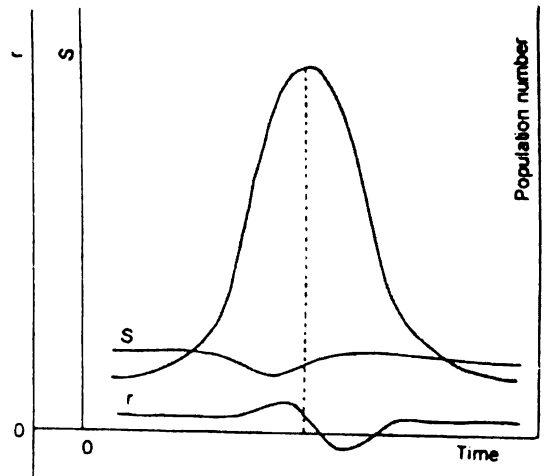
Fig. 3. The different regimes of the existence of a population: the apparent balance (A) and periodical population waves (B). The dashed arrows show hidden changes in the number of individuals of different genotype

At the time of population growth, external conditions are the most suitable for the increase of the average fitness value ( $r$ ) of individuals, since  $r$  is a rate of their propagation. At this time,

individuals or their descendants possessing a higher rate of propagation could surpass those unable to propagate at the high rate. But since reproduction of organisms in this case proceeds under distinct external conditions the increase in fitness follows a definite direction of adaptation. During reproduction at the high rate, some individuals could lose, as the result of mutations or segregation of recessive homozygotes, valuable adaptive genes that contribute to ecological stability of organisms but may be not important in this particular environment. Therefore, ecological stability of the population can become lower in parallel to the increase in its fitness (Fig. 4).

Fig. 4. Changes in fitness ( $r$ ) and ecological stability ( $S$ ) in the population during the microevolutionary cycle. The dotted line marks the time of the maximum population number

However, when the population approaches the maximum possible number, conditions of its reproduction change. Reproduction in conditions of increased population density requires operation of special adaptive





mechanisms. Therefore, near the peak of population number, the average value of ecological stability of organisms starts to grow because, at this time, some individuals become not viable in the new environment (Fig. 4).

Antiselection of the individuals that have lost proper ecological stability then proceeds at a greater rate, when population number decreases. At this time, fitness value of the population is negative because the number of organisms does not grow but is decreased owing to their death or inability to be reproduced. In rodents and other animals, falls in population number may be a consequence of epizootics or shortages of nutrients. Finally, as a result of the decrease, the population usually recovers the original level of ecological stability that has been achieved by preservation of organisms resistant to the adverse external factors.

Thus, there are two different mechanisms of natural selection, the first, acting at the level of fitness, and the second, at the level of ecological stability of organisms.

The directed selection in nature proceeding in a certain direction of adaptation represents as a rule a combination of these two forms of natural selection. A change in the ecological stability of the organism is usually accompanied by a decrease in its fitness. In the macroevolutionary process, a gradual increase in organisms' fitness always follows periodical alterations in their ecological stability. Thus, changes in ecological stability of organisms are primary, whereas alterations in their fitness are secondary. Changes in ecological stability of organisms are responsible for gaining a higher level of biological organization in macroevolution [6].

### References

1. Fisher R.A. The Genetical Theory of Natural Selection. New York: Dover publications, Inc., 1958.
2. Sukhodolets V.V. Regulatory selection as an alternative to the neutral theory // Russ. J. Genetics. 1995. V. 31. P. 1349-1356.
3. Shields D.C., Sharp P.M., Higgins D.G., Wright F. "Silent" sites in *Drosophila* genes are not neutral: evidence of selection among synonymous codons // Mol. Biol. Evol. 1988. V. 5. P. 704-716.
4. Sukhodolets V.V. Fitness, ecological stability and the evolution of diploid organisms // Russ. J. Genetics. 2000. V. 1. P. 1-10.

5. Timofeeff-Ressovsky N.V., Vorontsov N.N., Yablokov A.V. A Brief Essay on Evolutionary Theory. Moscow: Nauka, 1977. (In Russian.)
6. Sukhodolets V.V. The theory of vertical evolution. Moscow: ZAO "Geoinformmark", 2000. (In Russian.)

# **ЭВОЛЮЦИЯ ЭНДОГЕННЫХ ЭГОИСТИЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ У ЭУКАРИОТ: ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ КЛЕТКИ, МНОГОКЛЕТОЧНОГО ОРГАНИЗМА, ПОПУЛЯЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ВИДА**

*Ю.Б.Вахтин*

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064,

Тихорецкий пр., 4, Россия

Умножение числа генетических элементов и качественное усложнение генома при переходе от прокариотических организмов к эукариотическим с неизбежностью приводит к тому, что в результате спонтанного мутационного процесса в любой эукариотической клетке постоянно возникают множество новых молекул ДНК, часть из которых способна умножать число своих копий, мутировать и формировать быстро меняющиеся свою структуру популяции. Популяции этих эгоистичных ДНК не выполняют каких-либо полезных для клеток функций, их можно рассматривать как эндогенно возникающие генетические паразиты. Они быстро приобретают способность перемещаться по геному, переходить из ядра в цитоплазму и обратно, а также способность к горизонтальному (от клетки к клетке, от организма к организму) и вертикальному (от соматических клеток в гаметы и затем в клетки организма следующего поколения) переносу [4]. Присутствие этих элементов нарушает структуру и функционирование клетки, снижает точность и скорость работы ферментов, способствует переходу симбиотических отношений нормальных элементов генома к диссимбиотическим [1]. Осваивая клетку как среду своего обитания [4], они превращают внутриклеточный Космос в Хаос, и поэтому их уместно называть хаонами или хаоногенами. Очень высокая скорость внутриклеточной эволюции хаоногенов, с неотвратимостью приводящей клетки и многоклеточные организмы к гибели, способность хаоногенов к горизонтальному и вертикальному переносу заставляет рассматривать их не только как причину биологического процесса старения и смерти эукариотических клеток и многоклеточных организмов [1], но и как причину старения и смерти популяций эукариотических организмов и биологических видов. Есть все основания полагать, что хаоногены лишены способности к модификационным изменениям, а потому их популяции чрезвычайно чувствительны к изменениям внутриклеточной среды - изменения среды влекут за собой массовую гибель

хаоногенов и выработку новых субпопуляций, приспособленных к изменившимся условиям. По-видимому, именно по этой причине изменения внутриклеточной среды есть главное оружие борьбы эукариот с приводящими к их смерти хаоногенами. Так как всякое отклонение среды от условий оптимума чревато нарушениями систем жизнеобеспечения и повышает вероятность гибели клеток и организмов, а постоянное возникновение хаоногенов *de novo* делает задачу их полного уничтожения принципиально невыполнимой, в природе мы можем наблюдать лишь различные паллиативные формы применения этого принципа. На клеточном уровне мы встречаем:

- 1) периодические изменения внутренней среды, не связанные с клеточным циклом (суточные, окологосовые и прочие ритмы изменения активности);
- 2) повторяющиеся запрограммированные изменения в ходе митотического цикла, случайные изменения (соматические мутации, соматический кроссинговер, сестринские хроматидные обмены).

Наиболее резкие изменения в ходе митотического цикла (приводящие, как известно, к "омоложению" клеток и освобождению их от многих форм вирусной контаминации) сопровождаются очень сильным повреждением делящихся клеток, в результате которого погибает до 10% клеток (если учитывать и репродуктивную гибель клеток).

На уровне многоклеточного организма можно наблюдать многообразные эпигенетические изменения в ходе процессов детерминации и дивергентной дифференцировки (при которых клетки с одинаковыми генотипами приобретают разнообразные и порой резко отличающиеся друг от друга эпигенотипы, что должно затруднять горизонтальный перенос хаоногенов и тем самым замедлять их эволюцию), резкие изменения внутренней среды всего организма на разных стадиях онтогенеза (критические периоды в эмбриогенезе и т.п.), постоянные колебания ритмов активности, гормональных ритмов и т.п. (для нейронов очевидна защитная роль колебаний периодов сна и бодрствования).

Следует отметить, что при всех изменениях внутренней среды организма его чувствительность к действию повреждающих факторов среды повышается, а вероятность гибели возрастает.

Используемые клетками и многоклеточными организмами приемы борьбы с губительной для них эволюцией хаоногенов по необходимости ограничены

допустимым уровнем гибели клеток и самих организмов, они позволяют регулировать продолжительность жизни в очень широких пределах, но они не могут предотвратить фатальный исход борьбы с хаоногенами - старение и смерть многоклеточного организма. Многоклеточный организм нужно постоянно создавать заново, причем для уничтожения хаоногенов приходится прибегать к очень резким изменениям внутренней среды.

Запрограммированные изменения в ходе мейоза значительно более интенсивны, чем при митозе, в ходе мейоза условия внутренней среды отклоняются от оптимума настолько существенно, что большинство клеток, принимающих участие в формировании гамет, погибает, но эта гибель, по-видимому, компенсируется достаточно глубокой очисткой выживших гамет от хаоногенов. Так как хаоногены способны к вертикальному переносу и какая-то их часть сохраняется, ускользает от "стерилизации", включаются механизмы кроссинговера и случайной комбинаторики гамет при образовании зиготы - они обеспечивают попадание сохранившихся хаоногенов в условия внутриклеточной среды, вариации которой задаются на основе случайности.

Мейоз, кроссинговер и равновероятное участие гамет в образовании зигот накладывают запрет на повторное возникновение организмов с одними и теми же генотипами: каждый теоретически возможный генотип возникает лишь однажды за все время существования популяции или биологического вида. По этой причине популяции существуют в виде сменяющих друг друга наборов уникальных генотипов, причем смена одних наборов уникальных генов другими происходит на протяжении всей жизни вида; по какому принципу природа осуществляет выбор "разрешенных к существованию генотипов" из огромного множества теоретически возможных, остается непонятным. (Сама проблема "ограничений на существование", насколько мне известно, была поставлена И.А. Рапопортом [2] и не получила дальнейшего развития.)

Следует отметить, что так называемое "генетическое равновесие в популяциях" (сохранение частот генов из поколения в поколение) связано лишь с отдельными генами и ничтожно мелкими фрагментами генотипа, формируемыми несколькими генами и их аллелями, самые крупные фрагменты генотипа, частоты которых могут теоретически воспроизводиться без существенных изменений из поколения в поколение, формируются не более чем 10 генами и их аллелями. Очевидно, что путем

случайного сочетания гамет и смены набора одних уникальных генотипов другими невозможно создать нечто очень уж гармоничное, совершенное и особо приспособленное к условиям существования. Поэтому представляется более вероятным, что биологический смысл полового процесса - преодоление последствий эволюции хаоногенов, уничтожение большей их части и затруднение для эволюции тех из них, которые избегают гибели при мейозе и формировании зиготы (в частности, уникальность генотипов может служить препятствием для горизонтального переноса хаоногенов).

Продолжительность жизни популяции примерно настолько же превышает продолжительность жизни составляющих ее организмов, насколько продолжительность жизни многоклеточного организма превышает продолжительность жизни составляющих его соматических клеток, но популяция также подвержена старению. Наиболее полные сведения о продолжительности жизни популяций имеются для популяций человека, и я полагаю, что концепция Л.Н. Гумилева [2], согласно которой этносы возникают в результате "мутаций пассионарности", является справедливой и для популяций других эукариотических организмов. Новые типы белков и других химических соединений (вторичных метаболитов), возникающие в результате мутаций нормальных элементов генома, могут действовать на популяции адаптировавшихся хаоногенов аналогично тому, как антибиотики действуют на бактерии, - подавлять полностью или частично эволюцию хаоногенов и блокировать тем самым их разрушительную внутриклеточную эволюцию. В результате таких "мутаций пассионарности" резко возрастают энергетические возможности организма, и этот положительный эффект способен компенсировать негативные фенотипические проявления данных мутаций, нарушающих сложившиеся системы корреляций.

Такой путь возникновения новых популяций в рамках развиваемых в настоящей статье представлений кажется более вероятным, чем их возникновение в результате микроэволюционных преобразований, так как последние в силу своей постепенности не должны создавать существенных препятствий для эволюции хаоногенов и связанных с ней старения и смерти популяции. Следует отметить, что мутационное возникновение новых популяций из-за первоначально небольшого числа носителей "мутации пассионарности" также может сопровождаться появлением достаточно специфических "частот генов и генотипов". Каждая вновь возникающая популяция из-

за вертикального переноса хаоногенов и их продолжающейся адаптации будет в определенной степени "более старой", чем предыдущая, и по этой причине должны существовать более молодые и более старые биологические виды, а каждый вид - претерпевать процесс старения, ведущий к его гибели.

Очевидно, как и в случаях возникновения новых популяций, спасти стареющий вид от неизбежной гибели может лишь очень резкое, можно сказать, радикальное изменение условий внутренней среды. К подобному изменению может привести лишь макромутация или объединение разных геномов (как это имело место при возникновении мягких сортов пшеницы) - только в этом случае все приспособившиеся варианты хаоногенов будут уничтожены, появится форма, свободная от них и страдающая лишь от непрекращающегося порождения новых хаоногенов в результате мутаций нормальных элементов генома, но обладающая "иммунитетом" к хаоногенам, продолжающим существовать в клетках особей старого вида. Новая форма должна обладать колоссальным потенциалом энергии жизнедеятельности, и это должно компенсировать грубейшие нарушения корреляций, появление неадаптивных морфологических и физиологических признаков - вплоть до различного рода "уродств". Из-за нарушений в системе коррелятивных связей возникающая форма, скорее всего, будет "надвидовой", быстро распадающейся на "нормальные виды", поэтому срок ее существования должен быть очень коротким, а шансы обнаружить ее при изучении палеонтологического материала ничтожны.

Постоянное возникновение генетических внутриклеточных паразитов (хаоногенов) из нормальных элементов генома эукариот и их дальнейшая эволюция ведет к Смерти, и сказанное справедливо и для отдельной клетки, и для многоклеточного организма, и для биологического вида. Митоз, мейоз, различные формы полового размножения, случайная комбинаторика гамет при образовании зигот, способность претерпевать изменения генома, приводящие к появлению новых популяций и "надвидовых форм", - различные формы макроадаптаций, с помощью которых эукариоты успешно ведут борьбу за Жизнь.

Справедливо утверждать, что сама Эволюция эукариот есть необходимое условие сохранения ими Жизни и что сохранение Жизни требует появления все новых и новых биосинтезов, использования новых белков и вторичных метаболитов.

Предложенная в настоящей статье гипотеза, несмотря на то, что она носит умозрительный характер, позволяет сделать ряд нетривиальных, по мнению автора, предсказаний, допускающих экспериментальную проверку, подтверждение которых может рассматриваться как довод в пользу ее справедливости, а неподтверждение - как свидетельство ее ложности (в целом или в каких-то существенных моментах).

1. В образованных в результате митотического деления дочерних клетках суммарное содержание ДНК должно быть меньше, чем в материнской клетке в конце S-периода (так как в ходе митоза осуществляется уничтожение части хаоногенов).
2. В тетрадах микроспор суммарное содержание ДНК должно быть меньше, чем в материнской клетке пыльцы (так как резкие изменения внутриклеточной среды при мейозе служат средством очистки генома от внутриклеточных эндогенных генетических паразитов – хаоногенов).
3. У животных, полученных методом клонирования, возрастные изменения должны протекать быстрее, а плодовитость их должна быть несколько ниже (так как исключены стадии мейоза, необходимые для очистки генома от хаоногенов).
4. У особей старых популяций и старых видов соотношение «жизнеспособные гаметы - первичные половые клетки» должно быть ниже, чем у особей молодых популяций и молодых биологических видов (так как "очистка" гамет от хаоногенов требует у старых видов и популяций более резких изменений внутриклеточной среды, что должно приводить к большему проценту гибнущих в ходе гаметогенеза клеток).

### **Список литературы**

1. Вахтин Ю.Б. Диссимбиотическая концепция старения (внутриклеточная эволюция ДНК - причина старения и смерти). М.: ВИНТИ, 1985. 89 с.
2. Гумилев Л.Н. Этногенез и биосфера Земли. Л.: Изд. ЛГУ, 1989.
3. Рапопорт И.А. Микрогенетика. М.: Наука, 1965.
4. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. М.: Наука, 1985.



# WHAT CAN BIOLOGY BESTOW ON QUANTUM MECHANICS?

*M.V. Altaisky*

Laboratory of Information Technologies, Joint Institute for Nuclear Research, Dubna,  
141980, Russia

Space Research Institute RAS, Profsoyuznaya 84/32, Moscow, 117810, Russia

The biological hierarchy and the differences between living and non-living matter are considered from the standpoint of quantum mechanics.

## ***Quantum Mechanics and Evolution***

The most important discoveries in natural sciences are in one way or another connected to quantum mechanics. There is also a bias that biological phenomena will be explained by quantum theory in future, since quantum theory already contains all basic principles of particle interactions and these principles had success in molecular dynamics, the basis of life. Nevertheless, it seems there is one concept in biology that could be hardly found in quantum physics. This is the concept of *Evolution*.

Evolution is often identified with *self-organization*. At least they have much in common. The self-organization is observed in both living systems and non-living ones, *e.g.* in the Belousov–Zhabotinsky reaction. It is noteworthy that the *approximation of the dissipative system* simply means that the system is open, having income and outcome energy flux, and some of its degrees of freedom are not considered explicitly, instead only the energy flux going out of the system (say, in the form of radiation) via that dof. is taken into account.

Very often the biological studies are regarded as opposite to the physical ones in the sense that they are qualitative rather than quantitative. At the same time the biology yields a number of concepts and basic facts which are not displayed explicitly in inanimate phenomena. We suggest the following three facts to be of principle importance:

1. The properties of a living system are more than just a collection of its component properties. In other words, it is impossible to predict the whole set of properties of a

complex biological system even having known all properties of its components and interactions.

2. The properties and functions of the components of a system depend on the state of the whole system. In other words, the same components being included in different systems may have different properties.
3. There is an *Evolution* - a process of creating new entities, forms and functions on the basis of the existing components.

Thus, at least one thing is common for biology and quantum physics: in both the relation *the part - the whole* is extremely important. And in both this relation is not trivial: the relation  $\Psi(x) = \prod_i \psi_i(x)$  holds only for the systems of noninteracting particles.

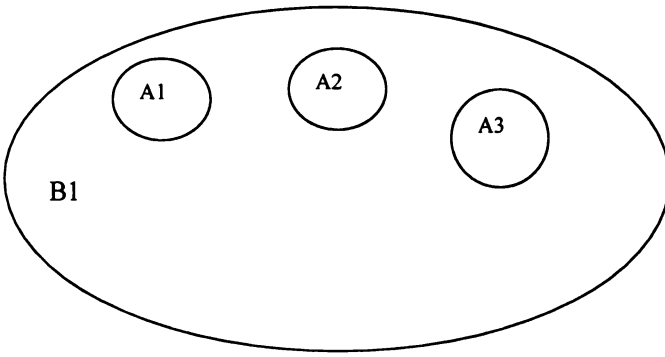
The other properties (2 and 3) are implicitly based on the *concept of scale*: an entity to become a part of another entity should be in some metric (not necessarily Euclidean) smaller than it. If the metric is Euclidean, or at least Archimedean, the evolution of the Universe can be said to go from small scales to large scales, in accordance to the Big Bang scenario. In this sense, the elementary particles and atoms do have (or had had) their evolution: at early times of the Universe the nucleons had been built of quarks, the nuclei from nucleons and so on. The same is true for not so far geological history: the minerals and crystals evolved from atoms and molecules.

We do not have an ultimate answer to the question why the evolution had taken the way it has been going through. However, *if the whole is more than the sum of parts, and the properties of the parts depend on the state of the whole, there are some implications for quantum mechanics.*

To describe a state (in common sense of quantum mechanics) of an object  $A_1$  (interacting with objects  $A_2, \dots, A_N$ ) which is a part of an object  $B_1$  we have to write the wave function in the form

$$\{\Psi_{B_1}, \Psi_{B_1, A_1}, \dots\}, \tag{1}$$

where  $\Psi_{B_1}$  is the wave function of the whole (labeled by  $B_1$ ), and  $\Psi_{B_1, A_1}$  is the wave function of a *component*  $A_1$  belonging to the entity  $B_1$ . For instance,  $A_1, A_2, A_3$  may be quarks, and  $B_1$  may be proton.



**Figure 1.** The whole  $B_1$  and its parts  $A_1, A_2, A_3$

The objects  $A_1, \dots, A_N$  are *inside*  $B_1$  and hence it is impossible to commute  $[\Psi_{B_1}, \Psi_{B_1, A_1}]$  or to multiply them. *The functions  $\Psi_{B_1}(x)$  and  $\Psi_{B_1, A_1}(x)$ , taken in coordinate representation, live in different functional spaces.* To label the hierarchical object (i.e. to set a coordinates on it) one needs a hierarchical tree, like those used in biology to trace the evolution.

What we generally observe is *that each hierarchical level has its own symmetry group.* This is  $SU_3$  for quark level or isospin group for nuclei. So, each hierarchy level should be described by triplet

$$I, G_I, X^{G_I},$$

where  $I$  is merely a label for the scale,  $G_I$  is the symmetry group at this scale,  $X^{G_I}$  is a topology on  $G_I$ , or coordinates on the  $I$ -th level. The wave function of an object  $B^{I_1}$  of the level  $I_1$  consisting of  $N$  objects  $\{A_i^{I_1}\}_{i=1, N}$  can be written as

$$\Psi_B = \left\{ \Psi_B^{I_1}(x^{G_{I_1}}), \{ \Psi_{B_{A_1}}^{I_2}(x_1^{G_{I_2}}), \dots, \Psi_{B_{A_N}}^{I_2}(x_N^{G_{I_2}}) \}, \dots \right\} \quad (2)$$

The Euclidean space is a particular case of the translation group  $G_I : x \rightarrow x + b$ .

In both physics and biology, the symmetry breaking plays an important role. It is known, that the amount of information written in DNA, if calculated as one nucleotide – one bit, is far from being sufficient to describe the formation of adult organism. Therefore, the information is likely to be written more effectively than just as a technical plan of the organism. What is encoded is probably a chain of bifurcation points to be undergone in

growth process. What is observed is a *hierarchy of symmetry breaking*, which can be described as a change of topology. If the quantum mechanics is valid on the macroscopic, i.e. on the organism level, we can say that the higher level of the hierarchy emerges as a result of

a) self-organization [1];

b) auto-evolution [2];

$$c) \{0; \psi_{A_1} \otimes \psi_{A_2}\} \rightarrow \{\psi_B; \{\psi_{BA_1}, \psi_{BA_2}\}\}$$

By empty-set “0” at the left-hand side of the latter equation we denote the non-existing common “container” for two components  $\psi_{A1}$  and  $\psi_{A2}$ ;  $\psi_b$  is a new entity formed by  $\psi_{A1}$  and  $\psi_{A2}$ . By no means we are saying that the object  $\psi_b$  exists *before* its components, we just say that the wave function  $\psi_b$  should exist as a *possibility* for its potential components to join each other. In this sense the possibility emerges first.

The hierarchy of biological system joints the hierarchy of non-living matter by means of *genome* – the sequence of macromolecules which prescribes the evolution of all living systems, from cell to organism.

**Table 1.** The hierarchy levels of living and non-living matter

Living matter		Non-living matter
...		
ecosystem		
population		
organism		
organ		
cell		
organelle		
	genome	
		molecule
		atom
		nucleus
		nucleon
		...

The place of an entity in the hierarchy tree and its distance from the position of the organism it belongs to determines the dynamical repertoire of the entity. The evolutionary distance between maximal and minimal parts of the organism determines its ability of self-recovering.

If one end of *Hydra oligactis* (a simplest animal living in water) is cut off, the remaining cells react to the absence of this part by rearranging themselves, giving growth to new cells and form a complete animal. This process involves at least three levels:

Organism → Cell → Cell component.

The above-described process of self-repairing can be described by following diagram

$$\{\psi_A; \{\psi_{AC_1}, \dots, \psi_{AC_N}\}\} + \Gamma \rightarrow \{\psi_A; \{\psi_{AC_1}, \dots, \psi_{AC_K}\}\} + \{\psi_{C_{K+1}}, \dots, \psi_{C_N}\}, \quad (3)$$

$$\rightarrow \{\psi_A; \{\psi_{AC_1c_1}, \psi_{AC_1c_2}, \dots, \psi_{AC_Kc_L}\}\}, \quad (4)$$

$$\rightarrow \{\psi_A; \{\psi_{AC_1}, \dots, \psi_{AC_N}\}\}. \quad (5)$$

On the first stage (3) affected by destructive action  $\Gamma$ , the part of the system, a block of  $(N-K)$  cells is cutted off, the *remainder*

$$\{\psi_A; \{\psi_{AC_1}, \dots, \psi_{AC_K}\}\} \quad (6)$$

does not form a complete organism any longer; the product of representations  $\prod_{i=1}^K T(G_{C_i})$

does not contain  $T(G_A)$ . So, the wave function of the remainder (6) breaks down to the third-level hierarchy wave function  $\{\psi_A; \{\psi_{AC_1c_1}, \psi_{AC_1c_2}, \dots, \psi_{AC_Kc_L}\}\}$  which provides a possibility of building a representation tensor product, which contains  $T(G_A)$ . On this third level the wave functions are being rearranged according to this tensor product and the missed second-level blocks rebuilt.

The process (3-5) clearly has its physical counterpart in the recombination taking place after photoionization in gaseous media:

$$A + \gamma \rightarrow A^+ + e_{(1)}, \quad (7)$$

$$A^+ + e_{(2)} \rightarrow A. \quad (8)$$

The stage (7) is the ionization of the atom  $A$ , the stage (8) is the recombination by capturing an electron  $e_{(2)}$  from the *environment*. On the first stage the symmetry group  $G$  of the atom  $A$  breaks down to that of the ion  $A^+$  and electron  $e_{(1)}$ :

$$G_A \rightarrow G_{A^+} \otimes (SU_2 \otimes U_1)_c,$$

at the second stage the symmetry is restored.

The observations at all levels of the evolutionary hierarchy, from simple organelles to complex ecosystems, show that *only neighboring levels can interact*. The quantum nature of the interactions in this hierarchy could be used to understand why a cutted skin recovers, but the arm cutted off is not being recovered. If the lost part of the organism has  $M \gg I$  hierarchical levels an  $M$ -level cascade process should run in the remainder to rebuild the lost part. A process of this type will require a significant flux of energy, and at the same time a tremendous flux of negative entropy, required to restore the symmetry of the wave function of the whole organism by rearranging the wave functions of its components. This combination is hardly possible.

Another fact that can be considered as an argument for quantum nature of the evolution is the *memory of the cell* [3]. At a growing clone of eucaryotic cells, some of the cells becomes differentiated from each other and acquire different functions. Physically, the differentiation goes on in response to the action of neighboring cells and external factors. However, it is remarkable that *most eucaryotic cells usually persist in their specialized states after the influences the differentiation was caused by are eliminated*. This can be thought of as the cells being in  $\psi_{AC}$  state rather than in  $\psi_C$ .

### **Pauli principle**

Let us recall the Pauli principle. *Two electrons of the same atom cannot be in the same quantum state*. Or more generally: *Two fermions of the same system cannot be in the same quantum state*. The latter is a direct consequence of the fact that the wave function of a fermion system should be antisymmetric with respect to particle transposition; if two of the particles are identical, *i.e.* are in the same quantum state, the wave function should be both symmetric and antisymmetric, and hence is exactly zero.

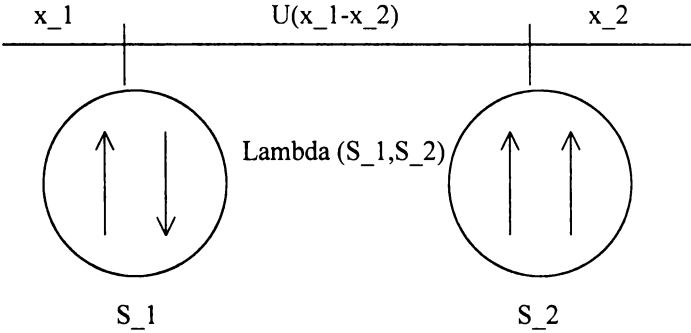
If we suggest the interactions of neighboring levels are important, we can say that *two fermions belonging to the same system of the next hierarchical level cannot be in the same state*. Therefore, it is impossible for two electrons in atom to have the same quantum

numbers  $(n,l,m)$ , but is it possible for two electrons of the same *molecule* to be in the same state? It seems evident that two electrons of different macroscopic objects can be in the same state. *But is it really possible for two electrons of the same molecule?*

So, the real question is: what should we really mean by the "hierarchy level next to atom"? There is no common-sense answer to this question, but if the generalization of the Pauli principle, formulated above, is valid, and the only question is what is the *next hierarchical level*, the matter can be experimentally investigated, at least in principle. To some extent, the idea of possible experiment of this type has been already suggested by D.Home and R.Chattopadhyaya [4].

**Wave functions of living and non-living systems**

The presence of hierarchical structure of interactions considered above in this paper is a *necessary, but not sufficient condition* for a system to be alive. For instance, we can imagine a two-level hierarchical system (see Fig.2 below) with coupling constants of lower level dependent on the state of higher level and *vice versa*.



**Figure 2.** The toy model of the two-level hierarchical system

The toy-model Hamiltonians (9) account for the interaction of two blocks with coordinates  $x_i, i=1,2$ , comprised of two spins  $(s'_1, s'_2)$ . The blocks are interacting with the potential that has position-dependent and spin-dependent parts  $W=U+A$ . The effective mass of each block depends on the spin-spin interaction of its components, with their interaction constant depending on the velocity of block as a whole.

$$\begin{aligned}
H &= \frac{m_1 x_1^2}{2} + \frac{m_2 x_2^2}{2} + U(|x_1 - x_2|) + \Lambda(S_1, S_2), \\
m_1 &= m_0 + \lambda x_1^2 s_1^1 s_2^1, \\
m_2 &= m_0 + \lambda x_2^2 s_1^2 s_2^2, \\
S_1 &= s_1^1 + s_2^1, \\
S_2 &= s_1^2 + s_2^2.
\end{aligned} \tag{9}$$

The living and non-living systems are different in the *complexity*, in the Kolmogorov sense, of their evolution operators. The Hamiltonian *for a non-living system* can be constructed using the representations of the symmetry groups of its components and their interactions. This description is shorter than a time series of the matrix elements  $E_{mn}(t)$  taken at each moment of time. *For a living system* the shortest description of the evolution operator may be the time series  $E_{mn}(t)$  itself, or its subseries.

Let us formulate the difference in the language of group theory:

1. We can assert that for non-living systems the knowledge of irreducible representations of the component wave function and a symmetry group which accounts for their interaction completely determines the wave function of the whole. For example, the wave function of nucleon can be obtained since we know it consists of quarks ( $SU(2)$  representation with respect to rotations,  $SU_F(3)$  internal symmetry – flavor interaction).
2. In contrast, we assert that the wave function of a living system is constrained, but not completely determined by the representations of symmetry groups of its components. This means that, even if we know the wave functions of all components of a living system, we cannot predict the behavior of the system without a separate knowledge of the next level wave function, i.e. the wave function of the whole. If so, a living system should be described by a wave function of the type (2), with  $\Psi_B$  being the wave function of the whole,  $\Psi_{H,i}$  being the wave functions of the components.

Now, let us turn to the possibility of experimental testimony of these two alternatives. If long biological macromolecules, the DNA, can be used as a device for quantum measurement [4], it indirectly means that, if a photon is absorbed by a DNA molecule, the wave function of the whole molecule flops from one quantum state into another. But the



DNA molecule itself consists of smaller molecules. So, there are two alternatives: either the absorption of a photon changes the wave function of the DNA only by changing the wave function of one of its components, or it changes the wave function of the whole DNA. If the latter is the case then, due to the interaction between the whole and its parts, the absorption of the photon at one edge of DNA can be immediately detected at the opposite edge, at least in principle.

To conclude with, we should mention that possible distinction between living and non-living systems, itemized above in this paper, makes a new point in the Schrödinger cat problem

$$|cat\ dead\rangle + |cat\ alive\rangle = ?$$

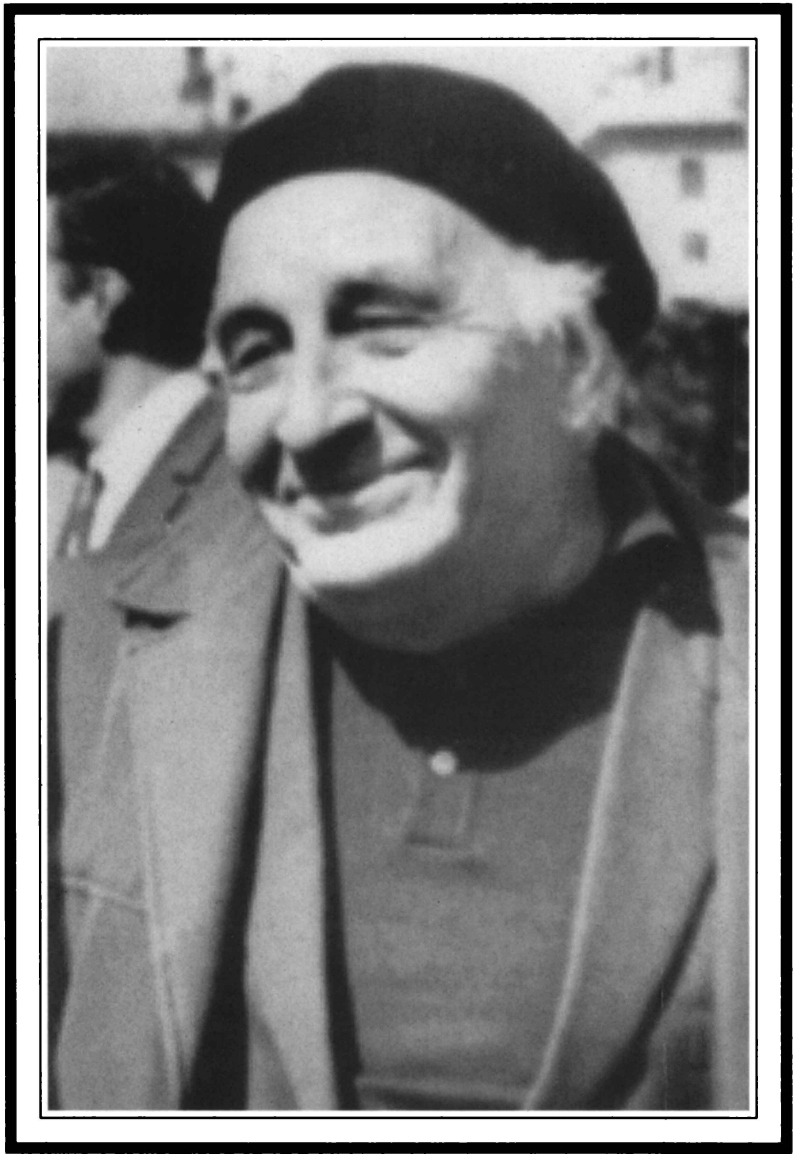
In hierarchical formalism, the wave function of a *dead cat* is constructed from the direct products of the irreducible representations of its parts. The wave function of an *alive cat* comprises the wave function of the whole cat as well. So these two wave functions live in different functional spaces.

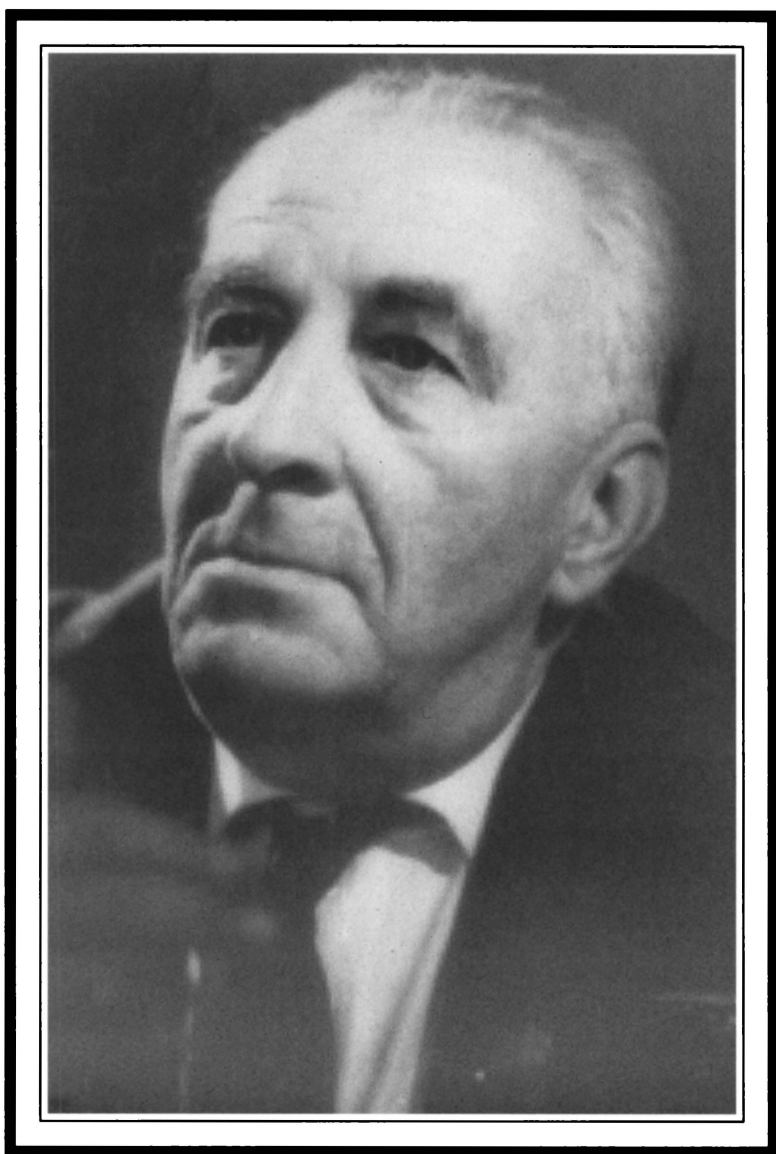
\*\*\*

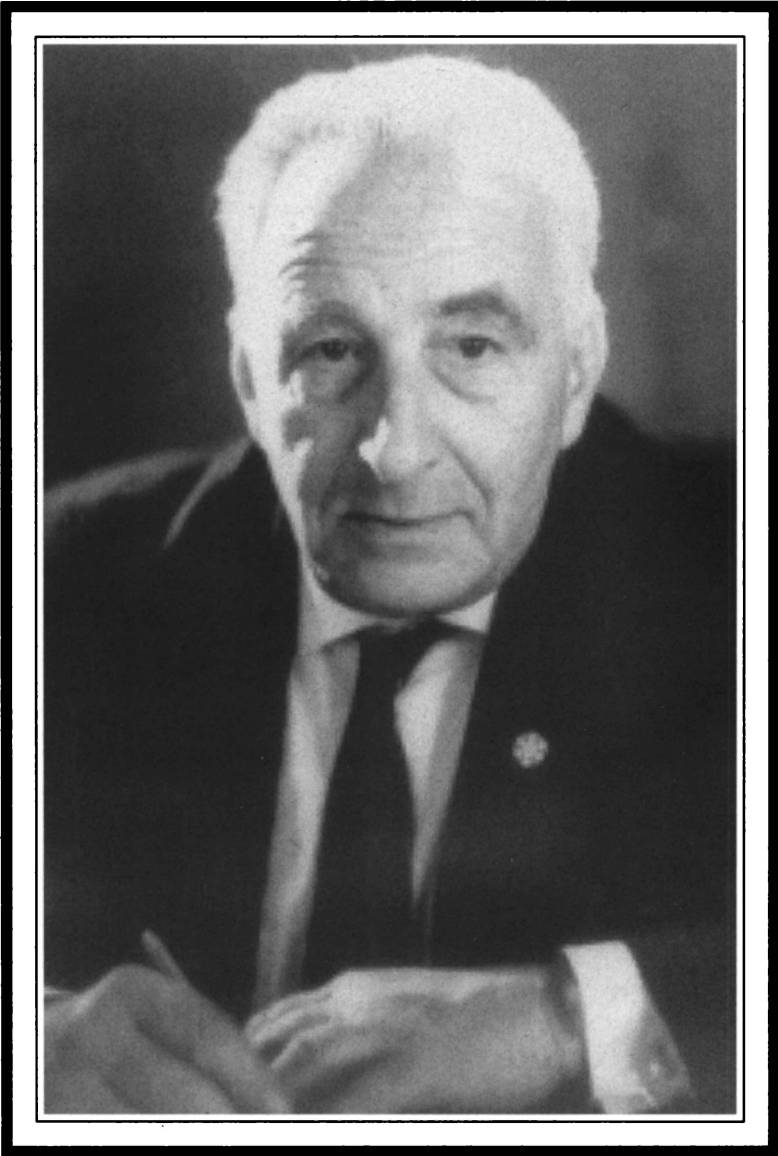
The author is thankful to Profs. F.Gareev, T.Gannon and Dr. O.Mornev for critical reading of the manuscript and useful comments. The author also appreciates the financial support and the stimulating interest from the Department of Mathematics, University of Alberta, where this research was partially performed.

### **References**

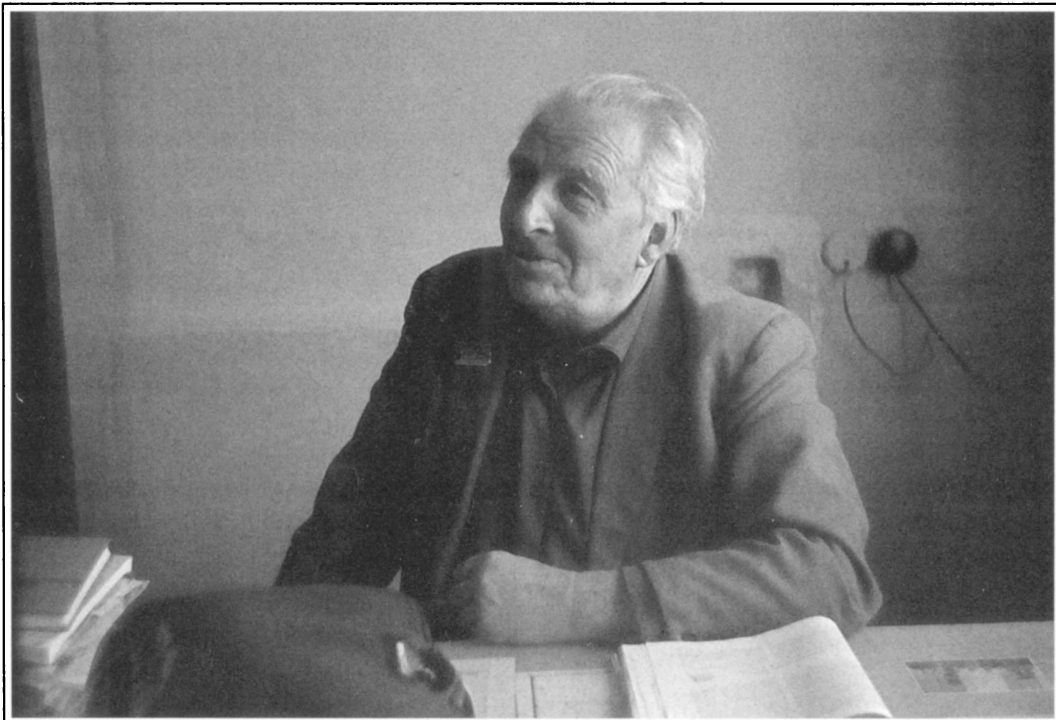
1. Nicolis G., Prigogine. I. Self-Organization in Non-Equilibrium Systems. New York: Wiley, 1977.
2. Lima-de-Faria A. Evolution without selection. Elsevier, 1988.
3. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson. J.D. The molecular biology of the cell. New York: Garland Publishing Inc., 1994.
4. Home D., and Chattopadhyaya R. // Phys. Rev. Lett. 1996. V.76. P.2837-2839.

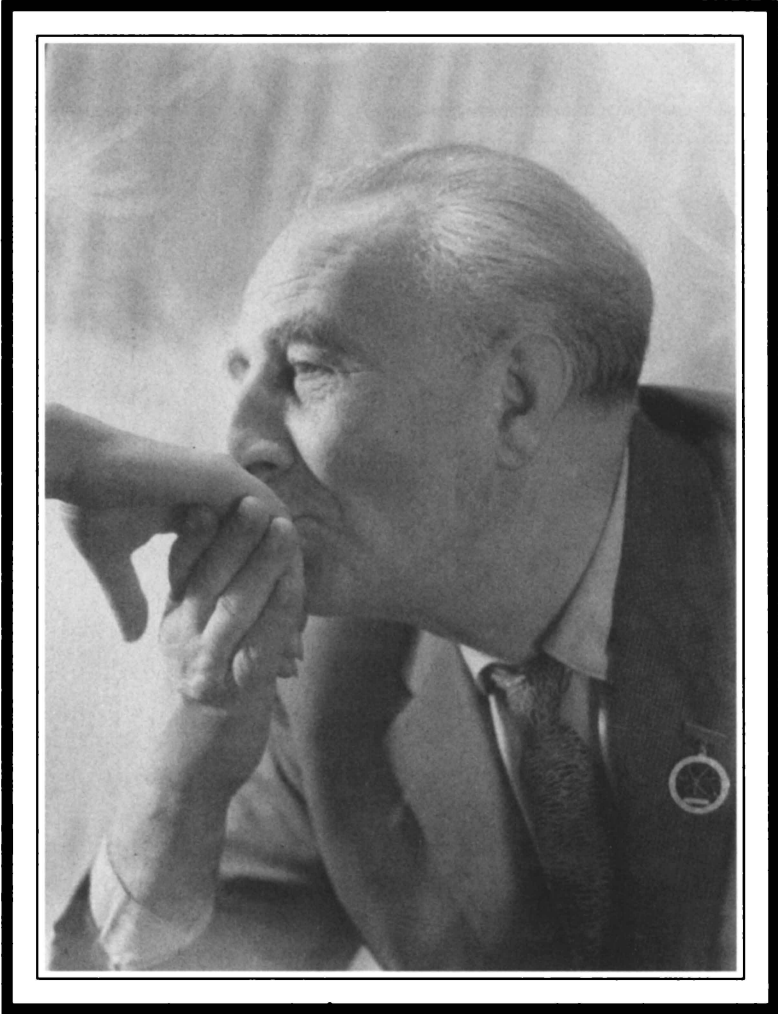












ВОСПОМИНАНИЯ.

ДОКУМЕНТЫ

RECOLLECTIONS.

DOCUMENTS



## К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Н.В. ТИМОФЕЕВА-РЕСОВСКОГО

*У. Гребенер*

Представительство ЮНЕСКО в Москве

Уважаемый господин председатель, уважаемые члены Российской академии наук, дамы и господа!

Для меня большая честь принимать участие в конференции «Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и эволюции», посвященной столетию со дня рождения Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского. Мне бы хотелось передать вам самые сердечные поздравления генерального директора ЮНЕСКО Коитиро Мацууры и помощника генерального директора по естественным наукам господина Гизберта Глэзера. Поскольку жизнь Н.В. Тимофеева-Ресовского представляется особенно важной в свете задач ЮНЕСКО, позвольте мне сказать несколько слов.

Я специалист по науке и экологии и лишь недавно начал работать в московском офисе ЮНЕСКО. Но как немецкий биолог, занимавшийся радиобиологией и сейчас живущий в России, я испытываю особые чувства перед этим высокочтимым человеком, которому сегодня исполнилось бы сто лет.

Как вы знаете, главная задача ЮНЕСКО — укрепление мира и безопасности путем развития сотрудничества между нациями в области культуры, образования, коммуникаций, естественных и общественных наук. С точки зрения ЮНЕСКО, наука не может быть отделена от общества, как не может она быть инструментом политических интересов той или иной страны. Одна из задач ЮНЕСКО — налаживание и поддержка сотрудничества в международном научном сообществе, для которого границы не должны быть преградами, а языковые барьеры не существуют. Более того, цель ЮНЕСКО состоит в том, чтобы помогать создавать и поддерживать мировое научное сообщество, полностью независимое от политических целей каких-либо государств, тем самым помогая росту уровня жизни народов мира, без расовых, языковых, религиозных или половых различий между ними.

В определенном смысле жизнь Н.В. Тимофеева-Ресовского отражает задачи ЮНЕСКО. Он был ученым с высокими моральными ценностями. Его целью было

способствовать развитию фундаментальной науки. Он никогда не вмешивался в политику, но всегда поступал в соответствии с принципами чести, которые культивировались в кругу его семьи. Даже тогда, когда он был в милости у политических сил своего времени, он никогда не становился инструментом в их руках. Таким образом, он символизирует собой свободу науки и свободу мысли.

Во времена, когда германские нацисты использовали генетику для подтверждения своей теории о превосходстве арийской расы и узаконили геноцид, он, уже будучи хорошо известным ученым-генетиком, не принял участия ни в одном бесчеловечном генетическом эксперименте с людьми, которых использовали в качестве подопытных кроликов. Более того, во времена нацистского безумия и нетерпимости он сохранил островок свободы мысли и интеллектуальной активности в маленьком местечке под Берлином, в Бухе.

После того, как он был депортирован обратно в Россию, ему удалось спастись в ГУЛАГе и продолжить свою научно-исследовательскую деятельность благодаря советскому проекту создания атомной бомбы. Однако он не принимал прямого участия в этом проекте и не участвовал в экспериментальных испытаниях бомбы. В этот период его исследования зависели от политических интересов Советского Союза, так как он занимался проблемой очистки окружающей среды от радиоактивного загрязнения. Но все же основным полем его деятельности было изучение природных сообществ. Позже он работал в открытой для всех лаборатории в маленькой уральской деревушке, где его целью было развитие фундаментальной науки и генетических знаний.

Как уже отмечалось, Н.В. Тимофеев-Ресовский, будучи гражданином, был патриотом, но, будучи ученым, он оставался интернационалистом. Его связям с научным сообществом не могли помешать границы. У него были друзья и коллеги не только в России, но и во многих западных странах. Он был в близких отношениях, среди прочих, с Нильсом Бором, Томасом Морганом, Максом Дельбрюком. Он свободно владел не только немецким языком, но и английским и французским. Его научные труды можно встретить в большинстве университетских библиотек во всем мире.

Н.В. Тимофеев-Ресовский был ученым, получившим классическое образование. Помимо общей биологии он изучал гидробиологию, биофизику, генетику, микробиологию, радиобиологию, экологию и эволюцию, хорошо знал физику, химию,

математику. Кроме того, он был большим знатоком искусства и литературы, обладал прекрасным басом и любил петь. Ученые подобного междисциплинарного типа все реже и реже встречаются в наше время высокой специализации, но крайне нужны для решения сегодняшних очень сложных и взаимосвязанных проблем.

Н.В. Тимофеев-Ресовский был не только крупным ученым, но и человеком с большой буквы, настоящим авторитетом. Он может быть примером и для ЮНЕСКО и для РАН. Потому ЮНЕСКО и включила дату столетия со дня рождения Н.В. Тимофеева-Ресовского в список дат, отмечаемых в 2000–2001 годах, тем самым признавая всемирную значимость этого русского ученого.

Теперь позвольте мне сказать несколько слов о деятельности ЮНЕСКО в области науки.

ЮНЕСКО стремится развивать междисциплинарное сотрудничество в области молекулярной и клеточной биологии, в биотехнологии, в борьбе со СПИДом, преодолевать научное и технологическое различие, существующее ныне между развитыми и развивающимися странами. ЮНЕСКО также обеспечивает поддержку наименее развитым странам с целью повышения качества их национальных научных исследований.

На пути к достижению этих целей ЮНЕСКО создала сеть центров, которые занимаются подготовкой кадров, организацией семинаров и исследовательских проектов на основе сотрудничества, в частности таких, как

- Всемирная биоаучная ассоциация;
- Всемирная ассоциация молекулярной и клеточной биологии;
- Совет ЮНЕСКО по биотехнологиям;
- Всемирная ассоциация центров по микробиологическим ресурсам.

Кроме того, ЮНЕСКО тесно взаимодействует с неправительственными организациями в областях:

- клеточной биологии и нейронауки (в сотрудничестве с ICRO, IBRO);
- биоинформатики (совместно с международным центром по сотрудничеству в области биоинформатики);
- программа ЮНЕСКО по геному человека (совместно с академиями наук стран третьего мира).

В развивающихся странах проводится работа по тренингам и обучающим программам с помощью краткосрочных грантов, института профессуры и создания кафедр ЮНЕСКО.

Позвольте мне еще раз повторить, что ЮНЕСКО не является научно-исследовательской организацией. ЮНЕСКО стремится поощрять и продвигать науку во всем мире. Наша цель состоит в установлении научного понимания и научных ценностей в духе ценностей Н.В. Тимофеева-Ресовского.

Благодарю за внимание!

**SPEECH COMMITTED TO THE CENTENARY OF THE BIRTH OF  
N.W. TIMOFEEFF-RESSOVSKY**

*U. Gräbener*  
UNESCO

Dear Mr. Chairman, dear members of the Russian Academy of Sciences, Ladies and Gentlemen.

It is a privilege to me to take part in this conference “Modern Problems of Radiobiology, Radioecology and Evolution”, dedicated to the centenary of Nikolai W. Timofeeff-Ressovsky. I wish to transmit most cordial greetings of Director-General of UNESCO Koichiro Matsuura and of UNESCO’s Assistant Director-General for Natural Science Gisbert Glaser. As the life of N.W. Timofeeff-Ressovsky seems to be of special importance for the goals of UNESCO, please allow me some personal statements.

Let me introduce myself, I am the newly appointed specialist for Science and Ecology in the UNESCO Moscow Office. As a German Biologist with a background in radioecology, now living in Russia, I feel even more committed to this highly recognized person, who would have his 100th Birthday today.

As you are all aware, the main objective of UNESCO is to contribute to peace and security in the world by promoting collaboration among the nations in the fields of Culture, Education, Communication, Natural Science and Social Science. It is the belief of UNESCO that science cannot be separated from society, nor should science be an instrument of the political interests of any country. It is part of the goals of UNESCO to establish and support an international scientific community which is not limited by borders or languages. Moreover, it is a goal of UNESCO to establish and support a scientific community that is totally independent of national political goals, but serves to raise the standard of life of the peoples of the world. without distinction of race, sex, language or religion.

The life of N.W. Timofeeff-Ressovsky reflects in several ways the objectives of UNESCO. He was a scientist with high moral values. His aim was to contribute to basic science. He never interfered into politics, but always acted in accordance to the principles of honor, which he and his family members were brought up with. Even though he was at the

mercy of the political forces of his time, he never became an instrument of them. Thus, he symbolizes the freedom of science and the freedom of mind.

In the times when Nazi Germany used Genetics to justify their theory of the supreme Arian race and to legalize the Genocide, he, being already a well-known geneticist, did not take part in any of these attempts nor in the sadistic genetic experiences with people being used like guinea-pigs. Moreover, during the time of mad Nazi racism and intolerance, he kept up an island of the freedom of mind and of intellectual activity in the small satellite village of Berlin, Buch.

After being deported back to Russia, it was due to the Soviet “Bomb” project that he was saved from the GULAG and got the possibility to go on with his research activities. But neither did he contribute to this project directly, nor did he carry out experiments on the Soviet bombing test sites. His research was independent of the political interests of the Soviet Union. Instead, he searched for ways to clean environment after radioactive contamination. Mainly, his research objects were *Drosophila spec.* and plants; his working place was his laboratory in a small village in the Ural, which was open to everybody; his goal was to contribute to basic science and to the knowledge on Genetics worldwide.

As was already mentioned, Timofeeff-Ressovsky as a civilian was a patriot, but as a scientist he was an internationalist. His contacts to the scientific community were not at all restricted by any borders. He had friends and close colleagues not only in Russia, but in most western countries. He had close contacts to Nils Bohr, Thomas Morgan, Max Delbrück, to name some of them. He was fluent not only in Russian and German, but also in English and French. His scientific contributions were available in most University libraries.

N.W. Timofeeff-Ressovsky was a scientist with a classic education. Within biology he covered the fields of hydro-biology, biophysics, genetics, microbiology, radiobiology, ecology, and evolution. But he was also well educated in physics, chemistry and math, furthermore a great admirer of art and literature. He was famous for being an excellent bass and loved to sing. He represented the type of interdisciplinary scientist, who is more and more rare in a time of high specialization but would be needed to solve today’s very complex and interrelated problems.

N.W. Timofeeff-Ressovsky was a great personality, a real authority, not only as a scientist, but also as a person. He can be seen as an example for UNESCO as well as for the Russian Academy of Sciences. Hence, UNESCO has included the centenary of N.W.

Timofeeff-Ressovsky in the list of dates celebrated in 2000–2001, thereby recognizing the worldwide importance of this eminent Russian scientist.

Let me now say some words of the activities of UNESCO in the field of life science. The objectives of UNESCO in life science are to promote international cooperation in the fields of Molecular and Cell Biology, Biotechnologies and to fight against AIDS, to bridge the scientific and technological differences existing between developed and developing countries. UNESCO also provides the least developed countries with tools for enhancing the quality of science research.

To achieve these objectives in life science, UNESCO has set up special networks of centers of excellency that organize training activities, workshops and research projects on a collaborative basis. This is the case with

- the International Biosciences Network (IBN),
- the Global Molecular and Cell Biology Network (MCBN),
- the UNESCO Biotechnology Action Council (BAC),
- the global network of Microbial Resources Centers (MIRCENS). Furthermore, UNESCO closely cooperates with NGOs in the field of Cell Biology and Neuroscience (in cooperation with ICRO, IBRO),
- Bioinformatics (with the International Center for Cooperation in Bioinformatics), as well as within
- the UNESCO Human Genome Program (together with Third World Academy of Sciences).

Additionally, training and capacity building especially for the developing countries is achieved through programs of short-term fellowships, professorships and the establishment of UNESCO Chairs.

Please let me repeat that UNESCO is not a scientific research organization. UNESCO tries to promote and foster science throughout the world. Our goal is to establish a scientific understanding and scientific values according to the bright example of Nikolai W. Timofeeff-Ressovsky.

Ladies and Gentlemen. thank you for your attention!

# НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ТИМОФЕЕВ-РЕСОВСКИЙ (1900–1981)

## Краткая научная биография

*Н.А. Ляпунова, В.И. Иванов*

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский — естествоиспытатель и натуралист в широком смысле этого слова — принадлежит к десятке самых ярких новаторов биологии и генетики XX века. Столетие со дня его рождения включено ЮНЕСКО в список знаменательных дат 2000 года.

Заслуги Н.В. высоко оценены мировой научной общественностью. Он был избран действительным членом Германской академии естествоиспытателей «Леопольдина», почетным членом Американской академии наук и искусств в Бостоне, почетным членом Итальянского общества экспериментальной биологии, Менделевского общества в Лунде (Швеция), Британского общества генетиков в Лидсе, Московского общества испытателей природы, Географического общества и Всесоюзного ботанического общества в нашей стране. Он был членом Общества содействия наукам им. Макса Планка (Германия), членом-учредителем ВОГиС им. Н.И. Вавилова (СССР). В разные годы Н.В. был награжден медалью и премией Лазаро Спалланцани (Италия), Дарвиновской медалью (ГДР), Менделевскими медалями (ЧССР, ГДР). В 1965 году он был удостоен высшей награды за заслуги в развитии генетики — Кимберовской золотой медали и премии, присуждаемой Вашингтонской академией наук и искусств. Н.В. стал тринадцатым лауреатом этой награды, вслед за Мёллером, Райтом, Стёртевантом, Добжанским, Соннеборном, Бидлом, Холдейном и др.

В силу известных причин у нас в стране Н.В. не имел ни академического звания, ни наград. Имя его стало известно широкой общественности скорее благодаря роману Д.А. Гранина «Зубр» и документальному киносериалу Е.С. Саканян, в которых показаны не научные заслуги, а черты личности и сложные перипетии биографии ученого, в которой ярко отразилась вся история уходящего XX века. Поэтому назначение нашего доклада мы видим в кратком изложении научной биографии Н.В. и тех научных направлений, развитие которых он в значительной мере определил.



Н.В. родился в Москве в родовитой дворянской семье. Он учился сначала в Киевской Императорской Александровской гимназии (1911–1913), затем в Московской Флеровской гимназии (1914–1917), в Московском свободном университете им. Шанявского (1916–1917) и в I-м Московском государственном университете (с 1917 по 1925 год с перерывами), специализируясь по зоологии. Одновременно в послереволюционные годы он служил по призыву в армии, ради заработка преподавал на рабфаках, работал ассистентом у профессора Н.К. Кольцова на кафедре зоологии Московского медико-педологического института (1924–1925) и в то же время находил время для работы в качестве научного сотрудника в Институте экспериментальной биологии, где директором также был Кольцов. Наука с первых шагов в ней и до конца жизни оставалась для Н.В. главным делом. Уже в 1923 году, под влиянием своих университетских учителей Н.К. Кольцова и С.С. Четверикова, Н.В. начинает исследовательскую работу в области генетики, избрав объектом дрозофилу, которую незадолго до этого по просьбе Кольцова и Серебровского привез из Америки Г. Мёллер.

Первой генетической работой Н.В., положившей начало большому циклу исследований по «**феноменологии проявления генов**», было изучение фенотипического проявления «*геновариаций*» (так тогда называли мутации Четвериков и его ученики) *radius incompletus* у *Drosophila funebris*.

Эта работа была начата летом 1923 года и состояла в генетическом анализе наследственного изменения жилкования крыльев у дрозофилы. Уже в первой публикации\*, посвященной фенотипическому проявлению этого признака, Н.В. вводит в научный обиход сразу три фундаментальных понятия феногенетики. Два из них касаются количественной характеристики реализации генетических задатков в признаках организма. Это фенотипическое *проявление* и *выражение* гена. Фенотипическим проявлением Н.В. назвал «*самый факт проявления гена в фенотипе*», а фенотипическим выражением гена — «*ту форму и степень проявления, которую признак принимает у отдельных организмов*». Позднее, в совместной статье с О. Фоггом, опубликованной в Германии в 1926 году, эти понятия были обозначены как

---

\* Полный список работ Николая Владимировича опубликован в книге: Тимофеев-Ресовский Н.В. Избранные труды. М.: Медицина, 1996.

Penetrans (от латинского “penetrare” — “проникаю”) и Expressivitat (от латинского “expressus” — “выразительный”). Адаптированные варианты этих терминов прочно вошли во все европейские языки, в генетическую литературу.

Экспериментальное изучение пенетрантности и экспрессивности *radius incompletus* в разных линиях *Drosophila funebris* и их гибридов привело Н.В. к выводу о влиянии генетической конституции организма на фенотипическое проявление признаков и к формулировке третьего фундаментального понятия феногенетики о том, что «*признак, даже просто менделирующий, подвергается воздействию многих генов, и обратно, отдельный ген обладает множественным действием*». Результаты этих работ были доложены в 1925 году на 2-м Всероссийском съезде зоологов и тогда же опубликованы в «Журнале экспериментальной биологии». Этим было положено начало современному представлению о *системной регуляции фенотипического проявления генотипа*, которое занимает ведущее место в феногенетике и теперь входит как составная часть в *генетику развития*.

За первыми работами по пенетрантности и экспрессивности *radius incompletus* (*ri*) и *venae transversae incompletae* (*vti*) последовал целый каскад исследований: о гетерогенных группах генов, контролирующих одни и те же признаки, о специфичности проявления генов, о влиянии температуры на проявление генов, о зависимости жизнеспособности отдельных мутаций и их комбинаций у *D. funebris* от генотипической и внешней среды и ряд других пионерских экспериментальных феногенетических работ. Уже в первых работах, как и во многих последующих, верным сотрудником и регулярным соавтором Н.В. была спутница всей его жизни Елена Александровна Тимофеева-Ресовская.

Итоги этого цикла работ опубликованы в двух обзорах в 1934-м и 1940 годах. В них суммированы собственные и литературные данные об изменчивости проявления генов и их комбинаций, рассматриваются пути от гена к контролируемому им конечному (дефинитивному) признаку, роль внутриорганизменной и внешней среды в проявлении признака. Все это ведет к пониманию причин вариабельности в *проявлении признака в пределах определенной нормы реакции*.

Параллельно с феногенетическими работами в 20–30-е годы Н.В. вместе с Е.А. провели большой цикл исследований по **генетике и эволюции популяций**. Начало этих исследований было стимулировано поставленной С.С. Четвериковым задачей

изучения генотипического состава природных популяций животных. В 1927 году была опубликована первая популяционно-генетическая работа Тимофеевых-Ресовских, посвященная генетическому анализу свободноживущей популяции *D. melanogaster* из пригорода Берлина. В результате инбредного размножения отловленных в природе мух было установлено, что в природных популяциях, как и в лабораторных культурах, постоянно находится большое количество рецессивных мутаций в гетерозиготном состоянии. Этот вывод, сделанный на основе экспериментального генетического анализа, полностью подтвердил теоретические предсказания С.С. Четверикова. Параллельно в те же годы такие же представления развивали Дж. Холдейн, Р. Фишер и С. Райт. Вместе эти работы положили начало современной генетике популяций. Основываясь на своих данных и результатах, полученных другими исследователями, изучавшими генотипический состав природных популяций самых разных организмов, Н.В., со свойственной ему образностью выражений, суммировал итог этих работ: *природные популяции «насыщены мутациями, как губка водой».*

В последующих популяционно-генетических работах супругов Тимофеевых-Ресовских исследован широкий круг вопросов, связанных с географической изменчивостью популяций, жизнеспособностью разных генотипов в популяции, вопросы радиационной генетики популяций, генетического полиморфизма, динамики численности и видового состава популяций дрозофилы разных видов.

Кульминационным этапом популяционно-генетических работ Н.В. является серия публикаций, относящихся к периоду 1939–1941 годов, в которых изложены фундаментальные положения *генетических основ эволюционного процесса*. Эти работы во многом созвучны исследованиям, проводившимся Ф.Г. Добжанским, работавшим в те годы в Америке. Вместе они создали основу **учения о микроэволюции**. Суть этого учения изложена Н.В. в классической статье «Микроэволюция», опубликованной в 1958 году в русском «Ботаническом журнале». В работах конца 30-х — начала 40-х годов Н.В. последовательно развивает представление о том, что *элементарными объектами* процесса микроэволюции являются видовые популяции, а *элементарным эволюционным событием* — изменение их генотипического состава. *Материалом* для этого изменения служат мутации, появление и судьба которых в популяции определяются комбинированным действием таких факторов, как мутационный процесс,

колебания численности популяций («волны жизни», по С.С. Четверикову), изоляция, миграция и отбор.

Предложенный анализ микроэволюционного процесса особенно интересен тем, что в нем в полной мере проявилась методология естественнонаучных построений, присущая Н.В. Суть подхода заключается в следующем: при осмыслении всякого природного явления должны быть строго вычленены его элементарная *материальная основа*, основные *факторы*, воздействие которых на элементарный материал составляет *механизм явления*, *основные условия*, определяющие течение процесса, и, наконец, *элементарные события*, представляющие собой продукт воздействия комплекса факторов на элементарный материал в конкретных природно-исторических условиях. Сам Н.В. говорил, что такой методологический подход сложился у него в результате участия в копенгагенских семинарах Нильса Бора, на которые регулярно собирались из разных стран Европы многие яркие представители математики, физики, химии, биологии для обсуждения наиболее интересных вопросов естествознания, возникающих на стыке наук.

В более поздние годы Н.В. еще раз вернулся к проблемам эволюционной теории и популяционной биологии и дал их развернутое изложение в двух монографиях. Одна из них написана в 1969 году совместно с Н.Н. Воронцовым и А.В. Яблоковым, другая — в 1973 году — с А.В. Яблоковым и Н.В. Глотовым.

На протяжении всей научной жизни Н.В. прослеживается интерес к изучению **мутационного процесса**. Уже в 1925 году он опубликовал свое наблюдение о появлении гетерозиготного нормального самца в гомозиготной культуре *radius incompletus (ri)* у *Drosophila funebris*. Проанализировав потомство от скрещивания этого самца с мутантными и нормальными (*ri* и *ri+*) самками, Н.В. пришел к выводу, что данный самец возник в результате *обратной «геновариации»* (мутации) в гене *ri*.

В дальнейшем Н.В. расширил постановку проблемы и стал исследовать возникновение не только прямых и обратных мутаций, но и мутаций определенных локусов в нескольких различных направлениях. Объектом этих работ были серии множественных аллелей локуса *white* у *Drosophila melanogaster*. Уже в первых работах этого цикла, вышедших в 1929 году, для ускорения темпа мутационного процесса Н.В. начал применять гамма-облучение подопытных мух, опираясь на только что открытый и опубликованный Г. Мёллером в «Science» (1927) радиационный мутагенез. Наиболее

полно данные об относительных частотах разнонаправленных мутаций в локусе *white* у *D. melanogaster* опубликованы Н.В. в трудах VI Международного генетического конгресса (США) в 1932 году.

Сам Н.В. считал в то время, что основное значение его наблюдений состоит в экспериментальном подтверждении обратимости точковых мутаций, хотя современные данные показывают, что среди мутаций, индуцированных радиацией, далеко не все могут быть обратимыми, т.к. среди них всегда возникает некоторое количество микроделеций, в том числе внутрилокусных. Пожалуй, сегодня более существенным представляется другой аспект этих работ: в них *впервые начато систематическое изучение количественных и качественных закономерностей радиационного мутагенеза.*

Работы по радиационной генетике проводились в отделе генетики Института кайзера Вильгельма в Берлин-Бухе, которым с 1925-го до 1946 года руководил Н.В. Здесь вокруг Н.В. сложилась знаменитая «Берлин-буховская группа», в которую кроме Н.В. и Е.А. входили К. Циммер, М. Дельбрюк, Г. Борн, А. Кач и др., сыгравшая определяющую роль в разработке проблемы мутаций и мутагенеза в 30 — 40-е годы. Основные положения теории мутагенеза, сформулированные Н.В. с коллегами в те годы, остались незыблемыми до наших дней.

Исключительное значение для становления и развития радиационной и молекулярной генетики имела работа Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского, Карла Циммера и Макса Дельбрюка, вышедшая в 1935 году в «Известиях Гёттингенского научного общества» под названием «О природе генных мутаций и структуре гена» («Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur»). Эта работа, известная в научной среде по цвету обложки издания как «Зеленая тетрадь» («Grünes Pamphlet»), — образец продуктивной кооперации трех ученых, взаимно дополняющих друг друга: физик Циммер обеспечивал самую точную в то время (по свидетельству Н.В.) дозиметрию излучений в радиационно-генетических опытах и проводил анализ мутационного процесса с позиций физической теории мишени; физик и математик по исходному образованию Дельбрюк (будущий нобелевский лауреат) разрабатывал изящные математические решения задач о размерах эффективного объема, попадание в который необходимо для единичного мутационного события. Николай Владимирович был признанной душой коллектива, непосредственным исполнителем всех

генетических экспериментов и анализа мутаций, и, что особенно важно, он внес в работу представления своего учителя Н.К. Кольцова о «наследственных молекулах»: гены — это молекулы (тогда предпочтение отдавалось белковым молекулам), а мутации — это физические изменения молекул, возникающие под влиянием различных воздействий. Историческая роль «Зеленой тетради» определяется не только тем, что в ней сформулированы основы современной радиационной генетики, но и тем, что в ней впервые дано определение (в «домолекулярные» времена!) *вероятного размера отдельного гена*, который был определен примерно в 300 атомных радиусов для сферической модели, т.е. величины макромолекулярного порядка. О месте этой работы в развитии молекулярной генетики можно судить по тому факту, что спустя полвека (в 1987 году) один из крупнейших специалистов в этой области нобелевский лауреат Макс Перутц писал в опубликованной в «Nature» статье «Физики и загадка жизни» («Physics and the riddle of life»), что непреходящее значение известной книги Э. Шредингера «Что такое жизнь с точки зрения физика» (В оригинале: «What is life? The physical aspect of the living cell») состояло в популяризации содержания «Зеленой тетради». А в 1961 году участники VI Международного биохимического конгресса в Москве, авторы модели молекулы ДНК, будущие нобелевские лауреаты Френсис Крик и Джим Уотсон называли себя научными внуками Н.В. и поднимали тост за своего Учителя.

Определенный итог радиационно-генетических, радиобиологических и биофизических работ был подведен Николаем Владимировичем в совместном с К. Циммером объемном труде: «Биофизика», т.1. «Принцип попадания в биологию», вышедшем в 1947 году в Лейпциге. В дальнейшем, уже в обнинский период жизни (1964–1981 годы), Н.В. с сотрудниками опубликовал еще две книги: «Применение принципа попадания в радиобиологии» (1968, вместе с В.И. Ивановым и В.И. Корогодиным) и «Введение в молекулярную радиобиологию» (1981, вместе с А.В. Савичем и М.И. Шальновым).

Другое направление радиобиологических исследований Н.В. связано с вопросами поведения радиоактивных веществ в живых системах. Первые работы в этом направлении были выполнены в начале 40-х годов в Германии вместе с Гансом Борном и Карлом Циммером. Это были пионерские работы по *применению метода меченых атомов в биологии*. Их развитие в физиологическом и особенно в

экологическом аспекте привело к появлению обширного цикла исследований судьбы микроэлементов в биосфере. Последние 30–35 лет научной работы Н.В. это направление было одним из центральных. Возникло оно из потребности решения чисто практических задач — прогнозирования последствий радиоактивных загрязнений окружающей человека среды, разработки методов очистки территорий и акваторий от таких загрязнений. Именно в этой области исследований в 1956 году начали свою работу у Н.В. авторы доклада: В.И. Иванов, изучая одноклеточные водоросли и высшие водные растения, и Н.А. Ляпунова, работая с озерным зоопланктоном и бентосными моллюсками. Со свойственной ему широтой подхода ко всем областям знаний, которыми он занимался, Н.В. внес в эти проблемы биогеохимическое и биогеоэкологическое звучание. Достаточно привести всего несколько (из многих!) названий работ на эту тему, вышедших в 1957–1962 годах, чтобы увидеть, какие грандиозные проблемы были им подняты и разработаны: «Применение излучений и излучателей в экспериментальной биогеоэкологии», «Влияние излучателей на биомассу и структуру наземных, почвенных и пресноводных биоценозов», «О почвенно-биологической дезактивации воды», «О радиоактивных загрязнениях биосферы и о мерах борьбы с этими загрязнениями», «Некоторые проблемы радиационной биогеоэкологии». В последней из названных работ даны обзор и анализ обширного цикла собственных работ, посвященных изучению процессов миграции, концентрации и рассеяния радиоактивных веществ в природных и модельных биогеоэкоценозах. При этом экспериментальные данные рассматривались им не формально-описательно, а в рамках оригинального варианта концепции о многоуровневой организации и функционировании живых систем. Общетеоретические построения в этой области обобщены Н.В. в небольшой, но чрезвычайно интересной работе 1961 года «О некоторых принципах классификации биохорологических единиц».

В этом цикле работ проявилась глубокая приверженность Н.В. традиции русского естествознания, развитой В.В. Докучаевым, В.И. Вернадским, В.Н. Сукачевым. Эта традиция заключалась в *комплексном количественном* («с числом и мерою») *изучении природных явлений, взятых в единстве их взаимосвязей и взаимообусловленностей*. Теперь такой подход называют **системным**. В работах биогеоэкологического цикла Н.В. выступает не только как биолог, почвовед или геохимик, а прежде всего как естествоиспытатель, натуралист широчайшего профиля,

достойный последователь В.И. Вернадского, с которым он был лично знаком и которого почитал как одного из самых ярких естествоиспытателей XX века.

В последний период научного творчества Н.В.Тимофеев-Ресовский особенно много внимания уделял глобальной проблеме, которую он обозначил как «биосфера и человечество». Перечитывая сегодня его рассуждения более чем 30-летней давности на эту тему, удивляешься прозорливости, с которой он ставил задачи в области охраны и рационального использования природных ресурсов. Эти задачи, хотя и звучат сегодня в полный голос, но все еще плохо решаются на практике.

Николай Владимирович органично сочетал в себе неутомимого испытателя природы и вдохновенного просветителя, для которого передача знаний любой аудитории была не обязанностью, а жизненной потребностью. Где бы ни жили Н.В. и Е.А. Тимофеевы-Ресовские — в Москве, Берлине, Свердловске, Обнинске — в их доме регулярно устраивались домашние семинары и «чай», на которых предметом обсуждения были не только текущие вопросы своих исследований, но и общие проблемы науки, искусства, истории. В Берлине дом Тимофеевых был очагом русской культуры в лучшем смысле этого слова. Об этом с большим теплом вспоминают все свидетели событий тех лет.

В настоящем очерке только обозначены, но отнюдь не рассмотрены подробно научные изыскания Н.В. в различных областях генетики и биологии. Но даже такой беглый обзор показывает, каким многогранным ученым, истинным натуралистом в лучших традициях русской науки был Н.В. В его богатом научном наследии остается много мыслей и фактов, не только не утративших актуальности, но и приобретающих с течением времени новую глубину и значение.



**Н.В. ТИМОФЕЕВ-РЕСОВСКИЙ**  
**И РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА УРАЛЕ**

Н.В. Куликов, *И.В. Молчанова, Е.Н. Караваяева*

Институт экологии растений и животных УрО РАН,  
Екатеринбург, Россия

История становления и развития радиоэкологии в нашей стране неотделима от общей истории естествознания. Особую роль в формировании радиоэкологии сыграли труды В.И. Вернадского. Разработанное им учение о живом веществе и биосфере Земли имело колоссальное мировоззренческое значение [4]. Идея об организованности биосферы получила блестящее развитие в трудах В.Н. Сукачева о биогеоценозах [19], а оценка результатов геохимической деятельности живых организмов легла в основу учения о биогеохимии и геохимии ландшафтов [18, 5, 17]. В основе этих научных концепций лежит генетическое почвоведение, созданное трудами В.В. Докучаева.

Заслуга в синтезе концепций и подведении итогов периоду развития докучаевской школы принадлежит Н.В. Тимофееву-Ресовскому. Он первый подчеркнул единую позицию этих естествоиспытателей в понимании природы и задач общего естествознания.

Широкомасштабные работы по созданию ядерного оружия, развернувшиеся в мире в середине 50-х годов, обусловили поступление в биосферу огромного количества искусственных делящихся материалов. Мировому научному сообществу стало ясно, что фактически сформировался новый, глобально действующий фактор — искусственные радионуклиды и порождаемые ими ионизирующие излучения. Осознание важности проблемы взаимодействия живых организмов друг с другом и со средой обитания в условиях радиоактивного загрязнения и повышенного фона привело к созданию новой научной дисциплины — радиационной биогеоценологии, или, как ее впоследствии стали называть, радиоэкологии. Название этой дисциплины, постановка основных целей и задач появились практически одновременно и независимо друг от друга в работах русских и американских исследователей [20, 16, 31]. Радиационная биогеоценология, или радиоэкология, замыкала широкий круг исследований, изучающих как поведение самих радионуклидов, так и действие

радиации на биологические объекты. Этим проблемам были посвящены исследования, начатые Н.В. Тимофеевым-Ресовским в 1947 году в Лаборатории «Б» (предприятие п/я 0215) и продолженные с 1955 года в Институте биологии УФАИ СССР. С этого времени Институт биологии (в настоящее время Институт экологии растений и животных УрО РАН) стал одним из признанных центров, где Н.В. Тимофеевым-Ресовским была создана научная школа и где по сей день проводятся радиоэкологические исследования. Пропагандируя идеи В.В. Докучаева, В.И. Вернадского, В.Н. Сукачева, Б.Б. Полюнова, а также учитывая опыт вековых наблюдений за губительными воздействиями на окружающую среду промышленных отходов, Н.В. Тимофеев-Ресовский в те годы поставил весьма серьезную проблему быстрого и полного изучения всех вопросов, связанных с возможностью воздействия на биосферу интенсивно развивающейся атомной промышленности. При этом он подчеркивал, что «любая, достаточно широкая проблема о воздействии человека и его промышленной деятельности на окружающую природу должна в настоящее время ставиться на основе созданного В.И. Вернадским общего учения о биосфере и биогеоценотических идей В.Н. Сукачева» [21].

На первом этапе этих исследований под руководством Н.В. Тимофеева-Ресовского, работавшего азартно, оптимистично, всеохватно, были проведены многочисленные экспериментальные работы, в которых радионуклиды рассматривались как меченые атомы для изучения судьбы химических элементов в биогеоценозах, а ионизирующая радиация — в качестве удобного и легко дозируемого фактора воздействия на организмы и их сообщества. Основной базой для проведения работ служила биофизическая станция «Миассово», расположенная на территории Ильменского заповедника в Челябинской области. В 50–60-е годы на этой биостанции трудились многие специалисты, чьи имена и дела сегодня внесены в сокровищницу отечественной и мировой науки.

В те годы многочисленные работы по изучению поведения радионуклидов преимущественно проводились на упрощенных системах раствор–почва, вода–грунт, вода–гидробионты. В основу этих исследований был положен принцип аналитического редукционизма, состоящий в сознательном расчленении сложных природных систем на ряд более простых. Рассмотрение таких простых систем начиналось с выделения и изучения в них причинно-следственных связей. В простой системе их число невелико, в ней они легче проявляются и более доступны для изучения. Результаты таких исследований позволили провести классификацию

радионуклидов по типу их поведения в первичных экологических звеньях и выявить основные факторы и механизмы, управляющие миграционной способностью радионуклидов. Так была выделена группа многоформных элементов, для которых главным фактором миграции является рН среды; группа элементов, характеризующихся обменным и необменным, специфическим типом поведения [23].

В работах этого периода существенное место отводилось изучению роли живых организмов в накоплении радионуклидов. Для количественного сравнения накопительной способности организмов широко использовалось понятие коэффициента накопления — величины, равной отношению концентраций данного радионуклида в организме и окружающей среде при установлении равновесия. Было показано, что пределы накопления радионуклидов чрезвычайно широки как для разных видов, так и для разных элементов [22]. Виды, характеризующиеся наиболее высокими коэффициентами накопления, были названы специфическими накопителями, а для их вычленения был предложен объективный формальный критерий — отклонение коэффициента накопления более чем на 4 сигмы от среднего значения, установленного для соответствующего вариационного ряда. В плане поиска и выделения таких специфических накопителей особенно подчеркивалась роль организмов — пионеров образования коры выветривания и формирования первичных почв — бактерий, грибов, водорослей, лишайников. В последующем такие организмы, специфические накопители того или иного радионуклида, стали использовать в качестве биоиндикаторов радиоактивного загрязнения окружающей среды. На фундаменте и идеологии этих исследований позднее сформировалось оригинальное научное направление — лишено- и бриоиндикация окружающей среды, призванное проводить мониторинговые исследования.

Огромный, казалось бы разрозненный, материал, полученный в 50–60-е годы в лаборатории Н.В. Тимофеева-Ресовского, был им проанализирован концептуально, что позволило создать общую платформу радиоэкологии и очертить круг ее задач, которые и сегодня остаются актуальными. Их можно свести к изучению закономерностей миграции, распределения и биологического действия радиоактивных веществ в различных биогеоценозах (экосистемах), созданию научных основ прогнозирования последствий радиоактивного загрязнения биосферы, экологического нормирования этих загрязнений в компонентах природной среды и ослабления их вредных воздействий. Идеи «личностей-мыслителей», фактический материал и методы, рождающиеся в результате радиоэкологических исследований,

способствуют глубокому познанию структурной организации биосферы и протекающих в ней процессов.

Осенью 1957 года в результате аварии, названной впоследствии Кыштымской, на ПО «Маяк» в окружающую среду было выброшено около 2 млн Ки (74 ПБк) радиоактивных веществ. Политическая ситуация в нашей стране складывалась так, что Н.В. Тимофеев-Ресовский не был привлечен к работам по ликвидации последствий аварии. Для этой цели в 1958 году была организована опытная научно-исследовательская станция (ОНИС) химкомбината «Маяк». Организацию станции поручили В.М. Клечковскому, который стал бессменным координатором проводившихся там работ. Позднее, в 1974 году, за эти работы группе исследователей во главе с В.М. Клечковским была присуждена Государственная премия. Николай Владимирович, хотя и отстраненный от этих дел, продолжал проводить открытые работы по этой проблематике. Зная о локальных и предвидя возможность глобальных масштабов загрязнения окружающей среды, «готовя фундамент для будущих дел», он в общей проблеме воздействия атомной промышленности на биосферу выделил три наиболее важных вопроса: 1) изучение судьбы радионуклидов, попадающих в различные биогеоценозы, а именно путей и «размерностей» их миграции из центров загрязнений; 2) изучение действия ионизирующих излучений и, что особенно важно, 3) разработку различных мероприятий по борьбе с вредными радиоактивными загрязнениями. При этом он ясно показал, что «вся проблема защиты биосферы и все вопросы по разработке частных мероприятий по охране природы являются проблемой биогеоэкологической. Для ее решения необходимо внедрять, особенно в промышленно-технические круги, современные представления о биосфере нашей планеты и о биогеохимических процессах» [21].

И как бы в развитие этого тезиса Николая Владимировича, спустя 40 лет после Кыштымской аварии, общество, пережив Чернобыльскую катастрофу, памятью и делами вернулось к событиям минувших дней.

В результате усилий большого коллектива ученых, специалистов, представителей администраций трех областей региона была подготовлена «Государственная программа РФ по радиационной реабилитации Уральского региона». В рамках этой программы крупномасштабные радиоэкологические исследования были проведены в Каменском районе Свердловской области, попавшем в 1957 году в зону восточно-уральского следа. В эти исследования были включены сотрудники Института экологии растений и животных, в том числе и отдела

континентальной радиоэкологии. Результаты выполненных работ обобщены в коллективной монографии и ряде журнальных публикаций [27, 3, 13]. В этих работах были оценены современные уровни содержания радионуклидов в почвенно-растительном покрове, отнесенном к центральной оси следа и за ее пределами. Анализ полученных результатов показал, что определенный вклад в загрязнение здесь, наряду с радионуклидами Кыштымской аварии, вносят и радионуклиды другого генезиса.

Грандиозный биогеохимический круговорот веществ, в который включаются и поступающие в биосферу радионуклиды, обусловлен как взаимодействиями живых организмов между собой и с косными компонентами среды, так и взаимодействиями между собой живых сообществ, более или менее самостоятельных объектов природной среды. Такими объектами, согласно концепции Н.В. Тимофеева-Ресовского об уровнях организации жизни, являются биогеоценозы — элементарные единицы современной биосферы [24]. Выделив биогеоценотический уровень организации жизни, Николай Владимирович стал инициатором пионерских работ по изучению особенностей распределения широкого спектра радионуклидов по компонентам природных биогеоценозов. Уже в тех его работах была оценена роль лесной подстилки, корневых систем растений, химических свойств самих радионуклидов в их судьбе в биогеоценозе.

Впоследствии в исследовании природных систем, как бы дополняя широко используемый на ранних этапах исследований редуционно-аналитический принцип, находит широкое применение системный подход. Системный анализ исходит из того факта, что рассматриваемые объекты, обладая известной независимостью, в совокупности определенным образом связаны между собой. Эта связь может осуществляться, например, через геохимический сток веществ. С этой точки зрения Н.В. Тимофеев-Ресовский рассматривал миграцию веществ в цепях биогеоценозов как серию сопряженных процессов рассеивания и концентрирования их в организмах, почвах, водах, грунтах, атмосфере [23]. В дальнейшем на этой основе были разработаны принципы и методы радиоэкологических ландшафтно-геохимических исследований [25]. Они заключаются в выделении определенных участков ландшафта, локализующихся на сопряженных по стоку элементах рельефа, и выявлении путей и темпов миграции в них химических элементов и радионуклидов. С использованием системного ландшафтно-геохимического подхода были получены первые сведения об уровнях загрязнения почвенно-растительного покрова в период массовых испытаний

ядерного оружия [25, 15, 1]. Были выявлены зоны рассеяния и вторичной аккумуляции радионуклидов в природной среде, оценено влияние локальных экологических условий на скорость миграции и поступление радионуклидов через пищевые цепочки в организм человека [26, 11].

Накопление информации, свидетельствующей о специфических особенностях поведения радионуклидов в той или иной среде обитания живых организмов, обусловило процесс дифференциации радиоэкологии и формирования в ней целого ряда самостоятельных научных направлений: сельскохозяйственной, лесной и морской радиоэкологии. Каждое из этих направлений решает свои задачи и имеет свои особенности.

На основе фундамента, заложенного Н.В. Тимофеевым-Ресовским, с использованием обширного экспериментального материала в 70-х годах была сформулирована концепция континентальной радиоэкологии как радиоэкологии наземных экосистем и внутренних водоемов [8, 2, 9, 29].

В комплексе работ по континентальной радиоэкологии существенное место отводится радиоэкологическим исследованиям почвенно-растительного покрова биосферы, поскольку именно он является первым экраном на пути поступления радиоактивных веществ из атмосферы на земную поверхность. Через него, как через глобальную биокосную мембрану, идет радионуклидный обмен между атмосферой и гидросферой. При этом почвы, в которых совершаются процессы вторичного синтеза и деструкции огромного количества веществ биогенной природы, а также различного рода биогеохимические и биоэнергетические превращения, становятся основным депо радионуклидов в наземной природной среде.

Развитие атомной промышленности и энергетики, осложненное рядом аварийных ситуаций и катастроф, сопровождалось вовлечением в радиоэкологические исследования обширных пространств с различными ландшафтно-климатическими условиями.

В 1978 году коллектив сотрудников, возглавляемый учеником и последователем Тимофеева-Ресовского Н.В. Куликовым, переехал из «Миассово» и разместился на биофизической станции в непосредственной близости от Белоярской АЭС. С этого времени начались углубленные радиоэкологические исследования 30-километровой зоны этой станции; результаты исследований регулярно публикуются в печати [12, 10, 14, 28, 6, 7, 30].

Авария на Чернобыльской АЭС по своим масштабам превзошла все известные ядерные инциденты и вызвала характерный пик уровня радиоактивности повсеместно. Глобальный характер Чернобыльской аварии обусловил беспрецедентную для нашей страны открытость радиэкологических исследований, доступность полученных результатов, масштабность международного научного сотрудничества и, что самое главное, высветил проблему, на которой был сконцентрирован творческий потенциал Николая Владимировича, — проблему «биосфера и человечество». Формулировка и исследование этой проблемы поставили Н.В. Тимофеева-Ресовского в ряд великих представителей русской национальной естественно-исторической мысли. Чернобыль — это трагедия социально-техническая. Если в науке главное — думать, а потом работать, то в технике сделали крен на работу, и Чернобыль — это горькая реальность таких действий.

Н.В. Тимофеев-Ресовский создавал радиационную биогеоценологию как науку о судьбе радионуклидов в биосфере, а теперь, когда их судьба неразрывно связана с судьбой людей, задачи этой науки органично вплетаются в сформулированную им глобальную проблему «биосфера и человечество». Приоритетность этой проблемы (биосферный императив поведения человечества) — главное научное завещание, оставленное нам замечательным ученым.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексахин Р. М., Нарышкин М.А. Миграция радионуклидов в лесных биогеоценозах. М.: Наука, 1977. 141 с.
2. Алексахин Р.М. Ядерная энергия и биосфера. М.: Энергоиздат, 1982. 215 с.
3. Ааркрод А., Дальгаард Х., Нильсен С.П., Позолотина В.Н., Молчанова И.В., Караваева Е.Н., Юшков П.И., Трапезников А.В. Изучение вклада наиболее крупных ядерных инцидентов в радиоактивное загрязнение уральского региона // Экология. 1998. № 1. С. 36-42.
4. Вернадский В.И. Биосфера. Л.: Науч. хим.-техн. изд-во, 1926. 146 с.
5. Виноградов А.П. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. М.: Изд-во АН СССР, 1957. 238 с.
6. Караваева Е.Н., Куликов Н.В., Молчанова И.В. Радиэкологические исследования природных экосистем в зоне жидких сбросов Белоярской АЭС на Урале

- //Экология регионов атомных станций. М.: ГНИПКИИ-НИОЭАС, 1994. С. 105-143.
7. Караваева Е.Н., Молчанова И.В. Накопление радионуклидов лекарственными растениями в зоне влияния Белоярской АЭС // Экология. 1998. № 5. С. 404-406.
  8. Куликов Н.В., Молчанова И.В. Континентальная радиоэкология (почвенные и пресноводные экосистемы). М.: Наука, 1975. 183 с.
  9. Куликов Н.В., Чеботина М.Я. Радиоэкология пресноводных биосистем. Свердловск: УрО АН СССР, 1988. 126 с.
  10. Куликов Н.В., Молчанова И.В., Караваева Е.Н. Радиоэкология почвенно-растительного покрова. Свердловск: УрО АН СССР, 1990. 169 с.
  11. Моисеев А.А., Рамзаев П.В. Цезий-137 в биосфере. М., 1975. 182 с.
  12. Молчанова И.В., Караваева Е.Н., Куликов Н.В. Некоторые итоги радиоэкологического изучения природных экосистем в зоне Белоярской АЭС // Экология. 1985. № 5. С. 30-34.
  13. Молчанова И.В., Караваева Е.Н., Позолотина В.Н., Ааргрог А., Дальгаардт Г., Нильсен С.П. Радионуклиды в почвах Восточно-Уральского радиоактивного следа // Дефектоскопия, 1998, N 4, с. 87-92.
  14. Нифонтова М.Г., Куликов Н.В. Цезий-137 в растениях окрестностей Белоярской атомной электростанции им. И.В. Курчатова на Урале // Экология. 1984. № 5. С. 81-83.
  15. Павлоцкая Ф.И. Миграция радиоактивных продуктов глобальных выпадений в почвах. М.: Атомиздат, 1974. 215 с.
  16. Передельский А.А. Основания и задачи радиоэкологии // Журн. общ. биологии. 1957. 18. № 1. С. 17-30.
  17. Перельман А.И. Геохимия ландшафта. М.: Географгиз, 1961. 496 с.
  18. Польшов Б.Б. Избранные труды. М.: Изд-во АН СССР, 1956.
  19. Сукачев В.Н. Соотношение понятий "биогеоценоз", "экосистема" и "фация" // Почвоведение. 1960. № 6. С. 1-10.
  20. Тимофеев-Ресовский Н.В. Применение излучений и излучателей в экспериментальной радиоэкологии // Ботан. журн. 1957. Т.42. Вып. 2. С. 161-194.
  21. Тимофеев-Ресовский Н.В. Некоторые проблемы радиационной биогеоценологии //Труды Ин-та биологии УФ АН СССР. Свердловск, 1962.
  22. Тимофеева-Ресовская Е.А. Распределение радиоизотопов по основным компонентам пресноводных водоемов. Свердловск: УФ АН СССР, 1963. 77 с.



23. Тимофеев-Ресовский Н.В., Титлянова А.А., Махонина Г.И., Молчанова И.В., Тимофеева Н.А., Чеботина М.Я. Поведение радиоактивных изотопов в системе почва-раствор //Радиоактивность почв и методы ее определения. М.: Наука, 1966. С. 46-80.
24. Тимофеев-Ресовский Н.В., Тюрюканов А.Н. Об элементарных биохорологических подразделениях биосферы // Бюл. МОИП, отд. биологии. 1966. Вып. 1. С. 123-132.
25. Тюрюканова Э.Б. О методике исследования поведения радиоактивного стронция в почвах различных геохимических ландшафтов. М.: Атомиздат, 1968. 45 с.
26. Тюрюканова Э.Б. Радиогеохимия почв полесий Русской равнины. М.: Наука, 1974. 154 с.
27. Фирсова В.П., Молчанова И.В., Мещеряков П.В., Павлова Т.С., Караваева Е.Н., Прокопович Е.В., Тошев В.В. Почвенно-экологические условия накопления и перераспределения радионуклидов в зоне ВУРСа. Екатеринбург, 1996. 140 с.
28. Чеботина М.Я., Реч Т.А., Куликов Н.В. Тритий в воде и снежном покрове в зоне Белоярской атомной электростанции // Экология. 1984. № 3. С. 74-76.
29. Чеботина М.Я., Трапезников А.В., Трапезникова В.Н., Куликов Н.В. Радиозоологические исследования Белоярского водохранилища. Свердловск: УрО АН СССР, 1992. 80 с.
30. Юшков П.И. Накопление и распределение  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  у березы в зоне воздействия жидких сбросов Белоярской АЭС // Экология. 2000. № 2. С. 106-112.
31. Odum E.P. Radiation ecology //Fundamentals of Ecology. Philadelphia: Penna, W.B. Saunders Co, 1957. P. 45.

## ОБ УЧИТЕЛЕ

А.В. Яблоков

Центр экологической политики России, Москва

Николай Владимирович не оставил нам тысяч статей и десятков монографий, как некоторые другие выдающиеся ученые. Но он оставил нам нечто гораздо более существенное — методологические подходы к решению любых научных проблем.

О первом из его принципов много говорилось, и он уже превратился в лозунг: *«Главное — отличать существенное от несущественного»*.

Напомню еще о нескольких фундаментальных положениях, активно использовавшихся Н.В. Тимофеевым-Ресовским и, на мой взгляд, позволявших ему смотреть дальше и видеть глубже, чем подавляющему большинству исследователей.

*Дискретность мироздания.* Николай Владимирович часто говорил о «некисельности» живого. Соединив дискретность с выделением существенного, получаем концепцию *уровней организации живого*, в становление и развитие которой сделал выдающийся вклад Н.В. Тимофеев-Ресовский. Уровней немного — их всего четыре: молекулярно-генетический, онтогенетический, популяционно-видовой и биосферный.

На каждом из уровней действуют свои *элементарные факторы*, есть *элементарный материал*, есть специфические *элементарные структуры и явления*. Выделение таких элементарных компонентов на каждом уровне организации — еще одно методологическое достижение Н.В. Тимофеева-Ресовского.

Обладая пронзительным теоретическим мышлением, Н.В. со скепсисом относился к отдельным фактам и примерам. Он говорил, что экспериментально подтвердить можно любую чушь. Как я понимаю, при этом он имел в виду, что при несовершенстве наших знаний всегда можно найти какие-то кажущиеся подтверждения любой самой сумасбродной гипотезы. Поэтому он никогда не торопился отказываться от продуманных построений только потому, что какие-то факты не вписывались в общую концепцию. Не могу не заметить, что во всех мне известных подобных случаях он в конце концов оказывался прав и сперва казавшиеся убийственными для какой-то концепции факты потом находили вполне адекватное объяснение.

В отличие от большинства из нас, Н.В. очень осторожно использовал понятие «научная теория». «Теория» для него — это высшее достижение научной мысли. Пожалуй, термин «теория» он применял только по отношению к дарвинизму и классической генетике (менделизму). Структура научного поиска у Н.В. выглядела примерно так: *интересные данные — эмпирические обобщения — гипотеза — концепция — теория*. Лишь если факты подтверждали сформулированную гипотезу, она могла превратиться в концепцию. Мне кажется, что за таким, казалось бы, формальным подходом скрывалась четкость (дисциплина или даже жесткость) научного мышления, присущая Н.В., позволявшая ему, эдак-таки, отличать существенное от несущественного.

Было бы замечательно, если бы ученики и последователи Николая Владимировича дополнили мои наблюдения по методологии работы Н.В. Тимофеева-Ресовского.

**THE SCIENTIFIC RESEARCH  
OF N.W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY IN 1930–1945  
AND ITS TRADITION IN BERLIN-BUCH**

*D. Ganten, H. Bielka*

Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, D-13125 Berlin-Buch, Germany

***Timoféeff-Ressovsky's move from Moscow to Berlin in 1925***

In February 1925, Professor Oskar Vogt, Director of the Kaiser Wilhelm Institute for Brain Research went to Moscow to prepare "scientific investigations" on the brain of V.I. Lenin who had died the year before. He also used his time there to recruit a Russian geneticist for his own institute in Berlin. Oskar Vogt was interested in genetic problems in relation to evolutionary biology, variations in the cytostructure of the cerebral cortex and inherited neurological diseases. He chose the young N.W. Timoféeff-Ressovsky from the Moscow Institute of Experimental Biology headed by Professor N.K. Koltzoff. Timoféeff-Ressovsky had worked there in the Department of Genetics with the father of Russian population genetics, Professor S.S. Tschetverikoff. On July 1st, 1925, N.W. Timoféeff-Ressovsky with his wife Elena, who also worked as a geneticist in Koltzoff's institute, arrived in Berlin. The move by Timoféeff from Moscow to Berlin was made possible by a scientific exchange program which had been set up between Germany and the Soviet Union in 1924. Vogt's Institute for Brain Research was then located in the center of Berlin, where Timoféeff-Ressovsky established a department of experimental genetics. He became head of this department in 1929.

In 1930, a new building with a genetic vivarium was completed in Buch, a suburb to the north-east of Berlin, for the Kaiser Wilhelm Institute for Brain Research. Until 1945, this was where Timoféeff worked in Berlin-Buch and he lived there with his family on the campus of the Institute. A commemorative plaque in this building is dedicated to him; it says: "Nikolai Vladimirovich Timoféeff-Ressovsky. 1900–1981. Russian geneticist, biophysicist and pioneer of molecular genetics lived and worked in the Kaiser Wilhelm Institute for Brain Research in Berlin-Buch from 1930–1945".

### ***Timoféeff's scientific research in Berlin***

Timoféeff's genetic and biophysical research in Berlin concentrated mainly on four areas, namely, population genetics, phenogenetics, radiobiology (radiation genetics) as well as his later research on the application of radioisotopes in biology and medicine.

In conjunction with his wife Elena he carried out investigations into population genetics analyzing mutations and alterations in the temporal and spatial distribution of the fruit fly *Drosophila* (which had been introduced into genetic research in 1906 by W.E. Castle and in which one year later T.H. Morgan was able to show that the paired chromosomes are carriers of inherited material) and the ladybird *Epilachna chrysomelina* under laboratory conditions (in the genetic vivarium of the institute) as well as under panmictic conditions in the wild (in the park of the institute's campus). Due to differences in the alterations in the number of individuals within certain lifespan and time periods, as well as increased mutation rates in the laboratory populations in comparison with the wild populations, they concluded that the abolition of natural selection in closed populations led to an increase in mutations, including pathogenic and lethal mutations. In addition, according to Timoféeff, in natural populations with mixed inherited characteristics in recessive mutations there was a great potential for genetic variability in species developments. This allowed the two Timoféeffs to make a significant contribution in the 1930s and 1940s to the unification of Mendel's teaching on genetics and Darwin's classical theory of the origin of species and hence to the development of the "synthetic theory of evolution".

From 1925 till 1935, Elena and Nikolai W. Timoféeff-Ressovsky also worked in Berlin on phenogenetics, i.e. the phenomenon of polyphenic gene effects described by T.H. Morgan, which they had also been working on in Moscow. They investigated the effect of a gene or the action of a gene in terms of manifestation in the phenotype by environmental factors as well as by other genes of the genome of the same individual or other individuals in a given population. This work showed that the expression of a characteristic can be affected by several genes and that the action of different mutated genes in the phenotype is not completely predictable from the single effects of the genes.

From 1929/30 on, the main research of N.W. Timoféeff-Ressovsky involved radiobiology, which he also called radiation genetics. This research involved investigating the production of mutations, especially the relationships between dose and effect which had been described in 1926 by the American geneticist Hermann Joseph Muller (Nobel Prize winner in 1946) who studied the mutagenic action of X-rays. Again, he chose *Drosophila* as the subject for most of his experiments. Timoféeff reported his observed effects in his research publications as "Genetic Variations due to X-rays". Due to these investigations, H.J. Muller visited Timoféeff's laboratory in Berlin-Buch in 1932, but he left in 1933 after the National Socialists came to power in Germany and then went to Moscow to the University's Institute of Genetics. Another scientist who was impressed by Timoféeff's research was the young physicist Dr. Max Delbrück, who at that time worked as an assistant to Lise Meitner in the Kaiser Wilhelm Institute of Chemistry in Berlin-Dahlem. Delbrück was involved in a number of areas of research including the concept of complementarity which came from atomic physics. In this context, he was also interested in doubling of genetic material. So, Delbrück made contact with Timoféeff in Berlin-Buch and invited him to his private seminars in his parents' home. In his Nobel Lecture in 1969 on "A Physicist's Renewed Look at Biology: Twenty Years Later" (Science, 1970, Vol.168, P.1312-1315) Max Delbrück commented: "Our principal teacher in the latter area [biology] was geneticist Timoféeff-Ressovsky, who, together with physicist K.G. Zimmer, at that time was doing by far the best work in the area of quantitative mutation research". This led to a fruitful collaboration resulting in the celebrated paper "On the Nature of Gene Mutation and Gene Structure" by N.W. Timoféeff-Ressovsky, K.G. Zimmer and M. Delbrück, published in 1935 in the "Nachrichten der Gesellschaft für Wissenschaften zu Göttingen" (Volume 1, No. 13, P. 189-245).

Timoféeff and his collaborators physicists K.G. Zimmer and M. Delbrück analyzed the findings on the linear relationship between the dose and the mutagenic effect of X-rays using the hit theory proposed in 1922 by Friedrich Dessauer, i.e. a mathematical description of the biological effects of X-rays in biological systems. They obtained results which showed that a mutation is the consequence of a one-hit event, which comes about by a single ray-determined effect. From this they concluded that mutations are atomic transitions and that such a molecule could be a gene or a part of a gene. So, they defined a gene as a stable structure built of atoms, whereby the gene, until then an abstract concept, took on a material form and

physical dimensions. In looking back on this work, Max Delbrück in his article in "Science", cited earlier, commented: "Genes at that time were algebraic units of the combinatorial sciences of genetics, and it was anything but clear that these units were molecules analyzable in terms of structural chemistry".

The importance of the publication by Timoféeff-Ressovsky, Zimmer and Delbrück was really only properly recognized and appreciated some 10 years later, in particular by the physicist Erwin Schrödinger in his essay published in 1944 "What is Life?" In that book, where Schrödinger tried to answer the question of whether life could be explained by the laws of physics, he also described model images of the structure of genes and referred to the "research by the trio" of Timoféeff et al. The particular importance of Timoféeff in relation to this work, due to his experimental investigations, was acknowledged by Robert Olby in his book published in 1974 entitled "The Path to the Double Helix", in which he wrote: "Perhaps molecular biology owes more to the geneticist who began that work – Timoféeff-Ressovsky – than has so far been admitted".

A year before the work of the trio, Timoféeff published a remarkable piece of work in the highly regarded journal "Biological Review of the Cambridge Philosophical Society" (1934, Vol.9, P.411-457), entitled "The Experimental Production of Mutations". In it, for the first time, the concept of "genetic engineering" was formulated and explained. Timoféeff wrote that this concept "makes the application of radiation genetic methods most valuable for analytical genetic studies, for instance, in comparative genetics of related species, in quantitative studies of the mutabilities in different species and of different individual genes, in cytogenetics, and in «genetic engineering» (i.e. the synthesis of new genotypes and races)". So, the concept and research aims of "genetic engineering" were first formulated by Timoféeff in Berlin-Buch in 1934, even if at this time they related mainly to methods of breeding and induced mutations.

In 1944, N.W. Timoféeff-Ressovsky and K.G. Zimmer summarized the results of their investigations on hit theory, which from 1939 on also included neutron radiation, in the book "The Hit Principle in Biology". Due to the war, this book first appeared following its approval by the Soviet military administration in 1947 and was published by S. Hirzel Verlag in Leipzig. In 1972 the book "The Application of the Hit Principle in Radiation Biology" by

N.W. Timoféeff-Ressovsky, V.I. Ivanow and V.I. Korogodin was published by Fischer Verlag in Jena.

To further support the hit principle of the effect of radiation, from 1939 on, work was also carried out using neutron radiation. To help this work, a biophysical laboratory was established in 1938 in the Department of Genetics and a Philips neutron generator was installed so that radioactive isotopes could also be prepared. This also led to work using radioactive isotopes. Whether radiation of radioactive isotopes was initially also planned as part of the mutation experiments cannot be determined from research plans and publications. However, comprehensive experiments were carried out on the distribution of radioactive elements in mammals. This work involved a large number of contributions to the use of the indicator method established by George v. Hevesy and its application to biology and medicine. Others taking part in this work were H.J. Born and P.M. Wolf and, above all, Timoféeff's wife Elena. Some of the most significant work from this large volume of research included the determination of the circulation time in humans with the help of Thorium X (Ra-224), the application of Thorotrast (Thorium dioxide sol) as a contrast agent in X-ray diagnostics as well as the first labeling of the tobacco mosaic virus (TMV) using radioactive phosphate for research in virology.

### ***Timoféeff's fate in 1945***

As early as 1944, the transfer of the scientific departments of the Kaiser Wilhelm Institute for Brain Research to the western part of the "German Reich" started. When Soviet troops marched into Berlin-Buch on April 21st, 1945, the only people left at the Institute for Brain Research were Timoféeff-Ressovsky with many of his colleagues and a number of guest researchers. The institute was placed under the control of the Soviet military administration and renamed "Institute of Genetics and Biophysics" and Timoféeff-Ressovsky, as a Soviet citizen, was made Director in May 1945. He was then allowed to continue with his scientific research there under the special protection of the Commissar for Internal Affairs of the Soviet Union, A. P. Savenyagin. He was also allowed to be assisted by German scientists such as the physician and biochemist Karl Lohmann and the physicists Robert Rompe and Friedrich Möglich.



On September 14th, 1945, Timoféeff-Ressovsky was arrested in Berlin-Buch and deported by the Soviet authorities. Elena Timoféeff remained in Berlin-Buch and, initially, she was without a job but received financial help from American colleagues via an accommodation address in West Berlin. Among these involved were the geneticists Milislav Demerec and Herrman Muller. From May 1st, 1946, until June 30th, 1947, Elena Timoféeff worked with the well-known geneticist Professor Hans Nachtsheim at the Zoology Institute of the University of Berlin. After receiving news from her husband from the Urals, she returned to the Soviet Union. This marked the end of 22 years of the Timoféeffs and "Timoféeff genetics" in Berlin, 17 of these years being spent in Berlin-Buch.

***Genetics in Berlin-Buch after Timoféeff-Ressovsky's departure:***

***Genetic and biophysical research in the Academic Institute of Medicine and Biology***

In 1947, the Soviet military administration in Germany handed over the former Kaiser Wilhelm Institute for Brain Research to the German Academy of Sciences in Berlin, formerly the Prussian Academy of Sciences. Associated with this was the foundation of an Institute of Medicine and Biology for the investigation of problems in theoretical and clinical medicine, particularly cancer. Not surprisingly, genetic research was also carried out in a department set up specially for this. It was headed by the geneticist Professor Herbert Lüers, who had been collaborating with Timoféeff-Ressovsky in Berlin-Buch since 1935. This allowed a continuation of "Timoféeff genetics" in Buch and its tradition, and research interests also made use of models such as *Drosophila*. Furthermore, at the heart of this was an interest in mutation research, in particular investigations of the mutagenic effects of chemical carcinogens as well as contact insecticides and the genetic basis for the development of insecticide resistance. The research on chemical carcinogens pseudo-tumors in *Drosophila* was associated with problems involving cancer research. In a continuation of his research with Timoféeff on the influence of the expression of vision systems in *Drosophila* due to genetic factors, analyzed in transplant experiments, Lüers also worked in the Buch Institute of Medicine and Biology on the analysis of neurosecretory centers in *Drosophila*.

Also, the research with radioactive isotopes continued after the Second World War at the Institute of Medicine and Biology in Buch, and this was carried out in the Department of Applied Isotope Research under the leadership of Otto Hahn's student, Professor Hans-

Joachim Born. Born had also worked in Timoféeff's department and, since 1940, he had collaborated with Elena Timoféeff, K.G. Zimmer and others. While in Timoféeff's department, Born had been mainly engaged in the behavior of radioisotopes in mammals. This research was continued in the Department of Isotope Research in Buch after the Second World War using the methods that had been used in Timoféeff's department, namely looking at the application of radioactive isotopes for diagnostic and therapeutic purposes in medicine, from then on particularly in relation to combating tumors, as well as for biological research purposes.

With the development of the doctrinaire, politically motivated, pseudogenetics of Lysenko in the Soviet Union, from the end of the 1940s onwards, genetic research and teaching in the GDR was markedly impeded. As a protest against these developments, Professor Herbert Lüers left Berlin-Buch in 1953 and moved to the Free University at Berlin-Dahlem as the successor to the geneticist Professor Hans Nachtsheim. This brought the tradition of Timoféeff genetics in Berlin-Buch to an end. By 1948, Hans Nachtsheim had his post at the German Academy of Sciences as a member of the Buch Institute of Medicine and Biology terminated, since he believed "that German geneticists too are no longer able to undertake research in a free atmosphere while the Soviets occupy German territory".

### ***Genetics in the Max Delbrück Center for Molecular Medicine***

After the re-unification of the two Germanys, the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC) was founded on January 1st, 1992, in Berlin-Buch, on the campus of the Institutes of the former GDR Academy of Sciences. The main aims of the MDC were laid down following the recommendations of the Scientific Council and the Founders Committee that they should pursue medical and clinical research using methods of molecular biology and genetics. At the forefront of these activities is the investigation of cardiovascular diseases and cancer. The neurosciences represent another major topic of research.

Many research groups at the MDC are involved in genetics, since lots of human diseases have at least a genetic component in their pathogenesis. One of the central tasks of these research groups is the identification of the genes that are involved in causing disease. To do this, researchers need to carry out genetic mapping and subsequent cloning to identify and

characterize the functions of candidate genes for monogenic and complex inherited conditions.

Further examples of genetic research at the MDC include investigations of the gene fragments, from which DNA synthesis starts, as well as investigations of genetic trigger elements (transposons). These are normally inactive but can be activated by mutations giving them the ability to incorporate themselves in other sites in the genome.

This variety of topics at the present MDC is based on the research of Timoféeff and his understanding of phenogenetics. In the future, we predict that the area of functional genome research will increase in importance and have very a significant effect on our understanding of physiological and pathological processes.

## ОБ ОБНИНСКОМ ПЕРИОДЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ Н.В. ТИМОФЕЕВА-РЕСОВСКОГО И ЕГО НАУЧНОЙ ШКОЛЕ

*А.Ф. Цыб*

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, Россия

Супруги Тимофеевы-Ресовские приехали в Обнинск по приглашению первого директора Института медицинской радиологии академика Георгия Артемьевича Зедгенидзе. Он познакомился с ними еще в 1945 победном году в Берлин-Бухе в Институте исследований мозга, куда Николай Владимирович был командирован, как известно, в 1925 году.

Николай Владимирович работал в Обнинске, в Институте медицинской радиологии, более 5 лет: с 7 апреля 1964 года по 5 августа 1969 года. Несмотря на пережитые трудности, за этот период времени он не пропустил ни одного дня по нетрудоспособности, что было отмечено в его характеристике.

В этот период он написал несколько монографий. Первая — «Применение принципа попадания в радиобиологии» — совместно с сотрудниками нашего института Владимиром Ильичем Ивановым и Владимиром Ивановичем Корогодиным. В ней излагается история применения и плодотворность принципа попадания и мишени при интерпретации не только элементарных, но и комплексных радиобиологических реакций. Книга эта была переведена на немецкий язык и издана в Германии.

Вторая — «Краткий очерк теории эволюции» — была написана вместе с Николаем Николаевичем Воронцовым и Алексеем Владимировичем Яблоковым. В этой монографии принципы Дарвина органически сочетаются с теоретическими основами не только таких традиционных наук, как зоология, ботаника, палеонтология, эмбриология и сравнительная анатомия, но и современных: цитологии, генетики, экологии и молекулярной биологии. Книга также была переведена и издана в Германии.

То же можно сказать и о третьей монографии — «Очерк учения о популяции», написанной совместно с Алексеем Владимировичем Яблоковым и Николаем Васильевичем Гловым. Книга была издана в 1975 году, когда Николай Владимирович уже работал научным консультантом Института медико-

биологических проблем, но значительная часть приведенных в ней результатов была получена в Обнинске.

В обнинский период под руководством Н.В. Тимофеева-Ресовского были начаты оригинальные работы в области медицинской генетики сотрудника нашего института, ныне вице-президента РАМН академика РАМН Николая Павловича Бочкова. В настоящее время Медико-генетическим научным центром РАМН руководит также бывший сотрудник нашего института, один из ближайших учеников Николая Владимировича академик РАМН Владимир Ильич Иванов. Среди учеников Н.В. Тимофеева-Ресовского следует назвать также Евгения Константиновича Гинтера, ныне члена-корреспондента РАМН. Проблемами радиационной цитогенетики тогда занимался ныне руководитель широко известной в мире Лаборатории радиационной цитогенетики профессор А.В. Севаньяев. Приоритетным направлением работ этой лаборатории является изучение хромосомных aberrаций у лиц, профессионально связанных с действием ионизирующего излучения или подвергавшихся такому воздействию в результате радиационных аварий.

Математическим моделированием последствий загрязнения биосферы под руководством Николая Владимировича занимался Юрий Михайлович Свирижев, в настоящее время руководитель отдела Института климатологии в Потсдаме. Обнинский период их сотрудничества был связан с экспериментальным и теоретическим исследованием генетического полиморфизма в популяциях. В те же годы были начаты работы по прогнозированию экологических и демографических последствий глобальной ядерной войны, ими Юрий Михайлович занят и в настоящее время. Важно отметить, что фактически эти исследования были стимулированы Н.В. Тимофеевым-Ресовским, который обратил внимание на необходимость моделирования глобальных процессов, происходящих в биосфере.

Колоссальное практическое значение имеют работы Н.В. Тимофеева-Ресовского по миграции радионуклидов в естественных экосистемах и о закономерностях самоочищения водоемов и почв, загрязненных радионуклидами. Эти работы, начатые на Урале, были продолжены в Обнинске. В них принимали участие Елена Александровна Тимофеева-Ресовская, Владимир Ильич Иванов, Анатолий Никифорович Тюрюканов и др. Опираясь на труды Владимира Ивановича Вернадского и Владимира Николаевича Сукачева о биосфере и биогеоценозах,

Н.В. Тимофеев-Ресовский со своими коллегами фактически создал радиационную биогеоценологию — науку о судьбе радиоизотопов в биосфере: в почве, воде, живых организмах, воздухе и т.д. А судьба радиоизотопов нас сейчас очень волнует, так как она оказалась тесно связанной с судьбой миллионов людей, пострадавших в результате аварии в Чернобыле. В лаборатории Н.В. Тимофеева-Ресовского были поставлены многочисленные оригинальные эксперименты, вскрывшие качественные закономерности поведения радионуклидов в природе, многие из этих закономерностей были подтверждены и использованы при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

В институте были развернуты работы по репарации — способности клеток восстанавливаться от радиационных повреждений. В результате получены два диплома на открытие. Автор одного — «Свойство живых клеток спонтанно восстанавливаться от летальных повреждений, вызываемых ионизирующими излучениями» — профессор Владимир Иванович Корогодин. Автор другого — «Явление репарации образующихся под действием радиации изменений хромосом высших организмов» — профессор Николай Викторович Лучник. Раньше, до открытия явления восстановления, считали, что повреждения генетического аппарата имеют необратимый характер. Было известно, что клетки могут восстанавливаться при повреждении негенетических структур — оболочек, цитоплазмы и т.д. Но считалось, что если повреждены хромосомы или гены, это неизбежно ведет к гибели (летальным мутациям) либо к наследственным изменениям. В результате обобщения полученных данных была разработана концепция потенциально летальных повреждений, наиболее четко сформулированная в 1959 году В.И. Корогодиным и Н.В. Лучником. Результаты этих работ опубликованы в нескольких монографиях, в числе авторов есть и другие сотрудники ИМР — ученики и единомышленники Тимофеева-Ресовского — А.Г. Конопляников, В.Г. Петин, Ю.Г. Капульцевич, А.М. Поверенный, Н.И. Рябченко, А.С. Саенко, А.В. Севанькаев, Т.С. Цыб и др. Была продемонстрирована перспективность методов ингибирования репарации для медицинской практики. Именно существование в живых организмах систем восстановления (репарации) позволило объяснить их высокую надежность по сравнению с техническими устройствами.

Еще одно направление — разработка математических моделей, учитывающих биологическую вариабельность, вероятностный характер событий и репарационные процессы. Хорошим примером здесь может служить вероятностная модель, учитывающая стохастичность как взаимодействия ионизирующего излучения с веществом, так и биологическую реакцию. Эти работы — прямое продолжение исследований, у истоков которых стоял Н.В. Тимофеев-Ресовский.

В жизни и деятельности ИМР в обнинский период работы Н.В. Тимофеева-Ресовского огромную роль играли заседания ученого совета, проводившиеся под председательством академика АМН СССР Г.А. Зедгенидзе. Н.В. Тимофеев-Ресовский был активнейшим участником обсуждений различных актуальных проблем радиобиологии и медицинской радиологии. Научный «треп» — его любимый и испытанный метод работы. В институт приезжали многие ученые из различных стран, и он с удовольствием обсуждал с ними актуальнейшие научные, и не только научные, проблемы. В те годы в нашем институте побывали: Хидео-Ирие, профессор медицинского факультета университета г. Фукуока (Япония), профессор Паолети из Института Густава Русси (Париж), делегация врачей из ГДР и др.

В лаборатории молекулярной радиобиологии, руководителем которой был Жорес Александрович Медведев, изучалась взаимосвязь между механизмами синтеза белка и нуклеиновых кислот и процессами индивидуального развития. Итогом этих работ стала монография Ж.А. Медведева «Биосинтез белков и проблемы онтогенеза». Активными исследователями в этой лаборатории были А. Стрекалов и братья Михаил и Владимир Смирновы, которых Н.В. Тимофеев-Ресовский за их активность любя называл братьями-разбойниками. Один из этих «разбойников» стал членом-корреспондентом РАН и академиком РАМН и позже возглавил Институт экспериментальной кардиологии.

Руководителем лаборатории иммунологии, которая в те годы входила в состав отдела Н.В. Тимофеева-Ресовского, был Кирилл Павлович Кашкин, ныне академик РАМН. В этой же лаборатории работал Александр Александрович Ярилин, также один близких учеников Николая Владимировича. Одно из главнейших направлений исследований этой лаборатории заключалось в обосновании представления об уникальной роли тимуса в функционировании системы иммунитета.

Даже из этого небольшого обзора проблем, которыми занимался Н.В. Тимофеев-Ресовский и которыми продолжают заниматься его ученики, ясно видна масштабность его исследований. Энциклопедические знания, эрудиция, умение выбирать главные направления работ, способность делать крупные, значимые обобщения выдвинули Николая Владимировича в число крупнейших естествоиспытателей уходящего столетия.

Коллеги и жители Обнинска навсегда сохранили о нем добрую память. На доме, где он жил, установлена мемориальная доска, а за могилами Николая Владимировича и Елены Александровны, похороненных в Обнинске, ухаживают его верные ученики и последователи.



## НЕСКОЛЬКО СЛОВ

### О Н.В. ТИМОФЕЕВЕ-РЕСОВСКОМ — РАДИОЭКОЛОГЕ

*Р.М. Алексахин*

ВНИИ сельскохозяйственной радиологии и агроэкологии РАСХН, Обнинск,  
Россия, e-mail: riar@obninsk.org

Уважаемые коллеги! Н.В. Тимофеев-Ресовский предстает перед нами сегодня как выдающаяся и исключительно разноплановая фигура. Н.А. Ляпунова хорошо, тепло и полно рассказала о нем как о крупнейшем генетике. Действительно, работы по генетике — это, по-видимому, один из основных его вкладов в науку, если вообще можно, говоря об Н.В., выделить главные заслуги. Мне же хочется сказать несколько слов о его вкладе в радиэкологию, которую он сам предпочитал называть радиационной биогеоценологией. Этим работам было посвящено выступление И.В. Молчановой, имевшей счастье работать вместе с Н.В. десяток лет в Миассово и Свердловске. Можно с уверенностью утверждать, что Н.В. — один из основоположников радиэкологии. Начались исследования в 50-е годы, когда была заложена база радиэкологической науки на Урале. Речь идет и о шарашке в Сунгуле, которая называлась Лаборатория «Б», и о «почтовом ящике», позже известном как химкомбинат «Маяк». Здесь находилась альма-матер радиэкологии. Эти работы 50-х годов опережали по замыслу аналогичные работы американских ядерных центров, где родилась и развивалась радиэкология США, соперничавшая и шедшая, как говорится, «ноздря в ноздю» с нашей отечественной радиэкологией.

Затем был период Миассово, период после Кыштымской аварии. Трагедия для нашей науки, что Н.В. не стал одним из научных руководителей и шефов работ по изучению последствий аварии, так называемого восточно-уральского следа. Сегодня очевидны результаты трагического для науки и для России решения, когда ученый масштаба Н.В. был отстранен от исследований на этом уникальном полигоне. Но хотелось бы в этой аудитории сказать, что влияние Н.В., работавшего всего в 100 километрах от уральского полигона (а по прямой, мимо «колючки», еще меньше), конечно, чувствовалось всеми. Мы знали, что делалось в Миассово и раньше в Сунгуле. Поэтому при всех ограничениях, связанных с секретными работами, я

стремился приезжать на ежегодные миассовские встречи. Мы впитывали идеи Н.В. и реализовывали их на опытной научно-исследовательской станции, которую все называли хозяйством Всеволода Маврикиевича Клечковского, также одного из основоположников радиоэкологии и ровесника Н.В. Я знаю об их уважительном отношении друг к другу, хотя один был наделен доверием Средмаша и его министра, а другой, по понятным теперь причинам, глубоко трагичным для науки и общества, был от этих работ отдален.

Теперь о том фундаментальном, что сделал Н.В. в радиоэкологии. Во-первых, он раньше других описал действие облучения на живые объекты. Вопрос о том, как влияет ионизирующая радиация на природные экосистемы, биогеоценозы, до сих пор является предметом острой дискуссии. Сегодня это детально обсуждается с учетом развития атомной энергетики, решения проблемы радиоактивных отходов. Н.В. первым, подчеркиваю, в мире, в уникальных условиях, сначала в Лаборатории «Б» в Сунгуле, затем в Миассово, расшифровал и на достаточно простых моделях показал сложность воздействия ионизирующей радиации на природные экосистемы, или, как он говорил, биогеоценозы.

Во-вторых, проблема реабилитации загрязненной окружающей среды. Н.В. первым указал на эту проблему и начал над ней работать еще в сунгульский период. Хочется упомянуть его знаменитую систему экспериментальных проточных бачков, совместные работы с А.Н. Тюрюкановым, с В.И. Корогодиным и Г.Г. Поликарповым о роли почвы и седиментов в очищении природы.

В-третьих, Н.В. одним из первых, как правильно сказала И.В. Молчанова, подчеркнул, что радиационный фактор привлечет к себе внимание в связи с развитием ядерной энергетики. Кстати, ни имен, ни работ В.И. Вернадского и Н.В. Тимофеева-Ресовского как радиоэкологов на Западе не знают, хотя, в моем понимании, эти ученые, вместе с В.М. Клечковским, являются титанами радиационной экологии. Н.В. не просто писал о действии ионизирующей радиации на биогеоценозы, а первым показал значение метода меченых атомов для изучения техногенного воздействия на природу. Он понимал важность дозируемости радиационного воздействия, детектируемости радионуклидов. Н.В. первым заговорил о радиостимуляции, до него этого никто не изучал; он первым понял суть проблемы. Все эти идеи

фундаментальны для радиозкологии. К сожалению, молодые исследователи их мало знают. Поэтому я хочу закончить свою речь словами: мы сегодня безусловно признаем Н.В. Тимофеева-Ресовского основоположником радиозкологии. И именно на Урале — в Сунгуле, в Миассово и на территории восточно-уральского радиоактивного следа — сформировалось ядро этой научной дисциплины.

## Н.В. ТИМОФЕЕВ-РЕСОВСКИЙ. ВОСТОК И ЗАПАД

*П.Д. Усманов*

Институт физиологии растений и генетики Академии наук Республики  
Таджикистан, Душанбе

Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский по праву считается крупнейшим русским естествоиспытателем, одним из наиболее ярких представителей творческой научной интеллигенции, для которого научный труд и вдохновенное просвещение было делом всей жизни.

Он был глубоко убежден, что только высокоинтеллектуальный научный труд, педагогическая и просветительская деятельность помогут улучшить жизнь людей, приблизить ее к совершенству.

В становлении и формировании личности Н.В. Тимофеева-Ресовского как зрелого ученого можно выделить условно три этапа.

Первый этап (1911–1925) — годы обучения в I Императорской Александровской (1911–1913) и Флеровской (1914–1918) гимназиях Киева и Москвы, в Московском свободном университете им. Шанявского (1916–1918) и I Московском государственном университете (1918–1925). Затем работа под руководством его учителей, крупных ученых-биологов Николая Константиновича Кольцова, Сергея Сергеевича Четверикова, Сергея Николаевича Скадовского.

Однако решающую роль в интеллектуальном развитии и расширении кругозора Н.В. Тимофеева-Ресовского сыграло его участие в работе различных кружков, особенно таких, как «Сикамбр» и «Дроздоор», в которых занимались наукой, искусством, философией и литературой.

Н.В. Тимофеев-Ресовский получил фундаментальные знания в разных областях, впитал в себя лучшие черты российской интеллигенции, русской культуры. Все это послужило основанием для вдохновенного научного творчества в последующие годы.

Второй этап — это 20 лет работы на Западе, в Германии. Здесь, в Берлин-Бухе, Н.В. Тимофеев-Ресовский с 1925 года работал сначала научным сотрудником отдела генетики при Институте исследования мозга Общества содействия наукам им. кайзера

Вильгельма, а с 1929 до 1945 года — директором отдела генетики и биофизики Института мозга. В эти годы Н.В. Тимофеев-Ресовский уже в полном объеме реализует новые научные идеи, зародившиеся еще во время «трепов» на московских коллоквиумах, концентрируя особое внимание на развитии научных исследований в трех направлениях: популяционная генетика и эволюционная теория, мутационная генетика и фенотипика.

Второй этап научной деятельности Н.В. Тимофеева-Ресовского оказался наиболее плодотворным. Он стал и организатором лабораторных семинаров в Берлин-Бухе, и участником знаменитых коллоквиумов Нильса Бора в Копенгагене. Он совместно с французом российского происхождения Борисом Эфрусси был организатором международных, в основном биологических, семинаров (с привлечением биологически наиболее заинтересованных физиков), работа которых проходила в Бельгии, Голландии, Дании. Это были семинары мирового значения: в них принимали участие выдающиеся ученые различных национальностей из США, Англии, Франции, Германии, Бельгии, Голландии, Дании, Швеции, Италии и многих других стран мира. Небезынтересно заметить, что небольшая книжица одного из видных основателей квантовой механики Э. Шредингера на тему «Что такое жизнь с точки зрения физики», благодаря которой многие молодые физики делом всей своей жизни избрали генетику, биофизику или биохимию, была написана автором на большом экспериментальном материале, полученном Н.В. Тимофеевым-Ресовским в своих классических исследованиях на дрозофиле.

Следует сказать, что новые идеи, рожденные на этих семинарах, оказали в дальнейшем большое влияние на научно-технический прогресс, на культуру и повышение благосостояния человечества. Эти мировые коллоквиумы, пронизанные духом единства и международного сотрудничества, являют собой яркий пример взаимодействия, взаимопроникновения и взаимного обогащения культур различных национальностей и народов мира, заложивших прочные основы интеграционных процессов в Европе. Это — тот путь, по которому должно продвигаться вперед все прогрессивное человечество.

После возвращения на родину наступил третий этап в научном творчестве Н.В. Тимофеева-Ресовского (1945–1981), самый длительный и, в сущности, не менее продуктивный, — этап зрелости и отдачи.

С 1947 по 1955 год он возглавлял биофизический отдел объекта 0215, с 1955 по 1964 год руководил организованным им отделом радиобиологии и биофизики в Институте биологии Уральского филиала АН СССР в Свердловске, затем — отделом радиобиологии и генетики в Институте медицинской радиологии АМН СССР в Обнинске (1964–1969), а с 1969 по 1981 год был научным консультантом в Институте медико-биологических проблем в Москве.

Он был организатором и активным участником знаменитых миассовских «трепов» (Челябинская область), подмосковных научных семинаров. Эти семинары сыграли значительную роль в подготовке высококвалифицированных кадров — генетиков для нашей страны и в возрождении генетической науки, которая, как известно, была запрещена после печально знаменитой сессии ВАСХНИЛ 1948 года.

На этом этапе Н.В. Тимофеев-Ресовский продолжал научные работы по радиобиологии и радиационной цитологии, развивал пионерские исследования по радиационной биогеоценологии, разрабатывал методы очистки загрязненных территорий и акваторий от радиоизотопов, консультировал сотрудников Института медико-биологических проблем Минздрава СССР по вопросам космической биологии, читал лекции, выступал с докладами на различные темы в Москве, Ленинграде, Новосибирске, Свердловске, Минске, Обнинске, Ереване, Душанбе и других городах Советского Союза [3, 6].

Научную продукцию этого этапа творчества Н.В. Тимофеева-Ресовского видные ученые ближнего и дальнего зарубежья расценивают как значительный вклад в отечественную и мировую культуру. Его труды, эссе и вся научная деятельность в целом — это своеобразный свод человеческих знаний, представляющих собой одну из вех на пути развития подлинных идей гуманизма, соединенную с борьбой за охрану природной среды, здоровье и процветание человека.

В это время он сам, по существу, стал символом «живой связи» между учеными Запада и Востока, между прославленными работниками науки Европы, Америки и Центральной Азии. Крупные ученые, известные по энциклопедиям, монографиям и учебникам, были его друзьями, соавторами и оппонентами. Он был частью этого мира и, как истинный евразиец, принадлежал одновременно и западной, и русской, и восточной науке, соединял их, постоянно напоминая при этом, что Запад

дал человечеству научно-технический прогресс, а Восток обогатил его духовным содержанием. Ведь родиной 7 из 10 крупнейших мировых религий является Восток!

Когда, при каких обстоятельствах завязалась дружба между Н.В. Тимофеевым-Ресовским и таджикскими учеными-биологами? Кратко эта история выглядит так.

В начале 70-х годов делегация ученых АН СССР, возглавляемая академиком Н.В. Цициным, в составе которой были профессор П.А. Генкель, Н.Н. Константинов (от РСФСР) и Ю.С. Насыров (от Таджикистана), знакомилась с опытом работы ряда научно-исследовательских центров ГДР. Во время одной из многочисленных встреч с немецкими учеными, в которой принимали участие сотрудники Центрального института генетики и исследования растений АН ГДР в г. Гатерслебене, с одной стороны, и Н.Н. Константинов и Ю.С. Насыров — с другой, последнему задали вопрос: а знает ли он, что в СССР работает крупный ученый-генетик Н.В. Тимофеев-Ресовский и какова его судьба? Поставленные вопросы застали врасплох Ю.С. Насырова, оказалось, что это имя он услышал впервые из уст немецких ученых-биологов.

После возвращения из Гатерслебена в Душанбе Ю.С. Насырову удалось узнать, что Н.В. Тимофеев-Ресовский жив, здоров и плодотворно трудится в УФ АН СССР в Свердловске.

Для установления научных контактов между уральскими и таджикскими учеными в Свердловск был направлен научный сотрудник Института физиологии и биофизики растений Леонид Дмитриевич Рачков. Вскоре мы узнали, что Н.В. Тимофеев-Ресовский, человек широко эрудированный, прекрасно осведомлен об истории таджиков, об их вкладе в развитие мировой культуры. Он давно мечтал познакомиться с нравами, жизнью и бытом этого древнейшего народа Центральной Азии. Поэтому он попросил Леонида Дмитриевича, который произвел на него хорошее впечатление, передать Ю.С. Насырову, что он может подготовить как минимум пару генетиков для Таджикистана. Одной из первых в списке на обучение генетической науке оказалась и моя кандидатура. И я благодарен судьбе за то, что она на долгие годы связала меня с Николаем Владимировичем и его замечательной супругой Еленой Александровной, которая по праву разделяет его выдающиеся заслуги перед наукой. Под непосредственным руководством Н.В. Тимофеева-Ресовского и его славного коллектива работников произошла моя трансформация из

физиолога растений сначала в радиационного цитогенетика, а затем и в генетика растений. И даже после защиты мною в 1965 году кандидатской диссертации на тему «Влияние температуры на восстановление хромосом, поврежденных гамма-лучами», руководителем которой был Н.В. Тимофеев-Ресовский, он продолжал шефствовать надо мной, живо интересовался моими научными делами, всегда был добрым советчиком на все случаи жизни. Чтобы не быть голословным, приведу лишь один пример в подтверждение сказанного.

В 1966 году я был направлен в длительную научную командировку в Центральный институт генетики и исследования растений Академии наук ГДР (Гатерслебен).

Незадолго до этой поездки Н.В. Тимофеев-Ресовский вручил мне удивительно милое письмо, написанное с большим чувством юмора, адресованное его другу, директору названного института, всемирно известному ученому-генетику Гансу Штуббе. В письме-обращении к Г. Штуббе он охарактеризовал меня как упорно молчаливого, малоразговорчивого человека: «А как ты сам знаешь, молчаливость — либо свидетельство глубокого ума и, следовательно, полного пренебрежения к серым личностям, так как ему не о чем с ними говорить, или же характеристика глупого человека. так как за душой у него на самом деле ничего нет и ему вообще нечего сказать людям. А вообще-то он очень обаятельный, симпатичный, весьма скромный человек, немножко соображающий в генетике. Помоги ему, пожалуйста, в реализации намеченных нами планов». Заканчивалось письмо приветствиями и пожеланиями доброго здоровья семье Штуббе и сообщением о том, что от имени Елены Александровны и себя лично посылает ему небольшой презент — пакетик отличного кофе «арабика» в зернах.

К большому моему сожалению, это письмо я не мог вручить Г. Штуббе, мне пришлось отправить его назад в Обнинск Тимофеевым по, казалось бы, удивительно простой причине — у меня на руках не оказалось кофе, который к моему поезду «Москва — Берлин» должны были принести большие знатоки этого дела армяне — Арам и Ромик — ученики Н.В. Мне было просто неудобно вручать письмо без кофе. И лишь примерно через два месяца в Гатерслебене, выходя из института поздним вечером, я внезапно столкнулся с Г. Штуббе, который, не зная русского языка, тем не менее на вполне понятном русском языке обратился ко мне с вопросом: «Господин



доктор Усманов, а где мой кофе?» Оказалось, что Елена Александровна, получив возвращенное мною письмо, повторно, с соответствующими комментариями, направила его на имя Г. Штуббе. Я был готов провалиться сквозь землю, выслушивая, правда, доброжелательные упреки директора института о том, что я все же должен был передать ему письмо и без кофе.

Надо отдать должное Г. Штуббе, он полностью удовлетворил просьбу Н.В. Тимофеева-Ресовского, так как на протяжении всего времени моего пребывания в Гатерслебене я постоянно ощущал его соучастие во всех моих делах. Надо мной шефствовали, помогали осваивать новые методы, создавали все необходимые условия для плодотворной научной работы ведущие ученые института.

В этой связи хотелось бы с большой теплотой отметить особую роль моего ангела-хранителя профессора фрау Герты Загромски, Ригомара Ригера, Арндта Михаэлиса, Петера Дебеля, Рудольфа Хагеманна, Андреаса Мюллера и многих других немецких коллег, доброжелательно относившихся ко всем моим начинаниям...

Впервые Н.В. Тимофеев-Ресовский по приглашению Ю.С. Насырова посетил Таджикистан весной 1962 года. Тогда он сразу же активно окупился в экзаменационную сессию, защиту дипломных работ выпускниками биологического факультета Таджикского госуниверситета.

Ряд студентов выпуска того времени с легкой руки и при содействии Н.В. Тимофеева-Ресовского и Ю.С. Насырова в дальнейшем стали видными учеными-биологами. Хотелось бы упомянуть имена члена-корреспондента АН РТ, доктора биологических наук профессора К.А. Алиева, доктора биологических наук профессора К.Н. Нимаджанову и доктора Ю.И. Пинхасова, плодотворно работающего в настоящее время в Израиле.

Н.В. Тимофеев-Ресовский, будучи в Таджикистане, неоднократно выступал с научными докладами на расширенном заседании президиума АН Таджикистана, на ученых советах Института физиологии и биофизики растений, Института зоологии и паразитологии, читал лекции по общей генетике и генетическим основам эволюции профессорско-преподавательскому составу и студенческой молодежи Таджикского госуниверситета и Таджикского медицинского института, обсуждал планы и итоги научно-исследовательских работ с научными сотрудниками Института физиологии и биофизики растений АН Таджикской ССР.

Н.В. Тимофеев-Ресовский неоднократно посещал Таджикистан. Мне доводилось часто сопровождать Николая Владимировича и Елену Александровну в поездках в различные уголки нашей высокогорной республики. Во время таких путешествий меня постоянно преследовал, мучил, не давая покоя, вопрос, почему такой знаменитый ученый, у которого было много учеников в Москве, Ленинграде, Обнинске, Свердловске, Ереване и дел невпроворот на Западе, в России, так живо интересовавшийся Востоком, Центральной Азией, тем не менее ограничился знакомством лишь с культурой Таджикистана? По-видимому, он, как человек с широким кругозором и энциклопедическим умом, хорошо знавший историю цивилизаций и человечества, считал вполне достаточным познакомиться с делами таджиков, древнейшего народа Центральной Азии, внесших весомый вклад в развитие мировой культуры. И через эту своеобразную призму — таджиков — оценить общее состояние культуры других народов Востока.

Будучи в Душанбе, Н.В. Тимофеев-Ресовский неоднократно посещал исторический и этнографический музеи, знакомился с бытом, национальными традициями, обычаями, свадебными обрядами таджикского народа, постоянно сравнивая их с традициями русского народа и других народов, представляющих собой различные ветви единого древа индоевропейской культуры.

Он также был хорошо осведомлен об уникальных природно-климатических условиях Таджикистана, о том, что, благодаря ярко выраженной вертикальной зональности, от Тигровой балки (250–300 м над уровнем моря) до Памира (4000–5000 м над уровнем моря и выше), орографическому расчленению страны и особенностям ее географического положения, здесь, на этой относительно небольшой территории, можно вычленять для экспериментальных исследований различные комплексы внешних условий, растительные формы и их ассоциации. Эти уникальные условия, по его мнению и мнению других ученых, могли быть эффективно использованы как природные лаборатории для решения фундаментальных проблем общей биологии и популяционной генетики, эволюционного учения и биогеоценологии.

А благодаря своеобразному радиационному режиму, богатой ультрафиолетовой радиации, особенно на Памире, Таджикистан, помимо всего прочего, весьма удобен и для решения эколого-физиологических вопросов и изучения

некоторых сторон механизма фотосинтеза. Стационарные работы по фотосинтезу с применением метода меченых атомов на Памире были начаты профессором О.В. Заленским. Они были с большим размахом продолжены его учеником Ю.С. Насыровым в созданном им Институте физиологии и биофизики растений АН Таджикской ССР.

Знакомство с исследованиями по фотосинтезу произвели большое впечатление на Н.В. Тимофеева-Ресовского. При обсуждении основных итогов и перспектив исследований по фотосинтезу здесь, в нашем институте, впервые зародилась идея о необходимости развертывания научных работ в новом направлении на стыке генетики и физиологии растений. Открывающиеся в этой связи новые горизонты, очевидно, побудили Н.В. Тимофеева-Ресовского опубликовать в 1968 году интересную статью на тему «Генетика и физиология растений» в Трудах Болгарской академии наук, которая была посвящена памяти Дончо Костова, большого друга и соратника Н.И. Вавилова. В этой работе, по существу, провозглашалось зарождение нового раздела генетики — генетики фотосинтеза, занимающегося изучением явлений наследственности и изменчивости системы признаков фотосинтетического аппарата на различных уровнях организации живого.

Н.В. Тимофеев-Ресовский принимал непосредственное участие в окончательной редакции программы Международного симпозиума, посвященного генетическим аспектам фотосинтеза. В работе этого форума, который проходил в Душанбе в октябре 1972 года, принимали участие видные ученые США, Германии, Дании, Венгрии, Чехословакии, Болгарии и Советского Союза. Исследования таджикских ученых в области генетических основ фотосинтеза получили высокую оценку на этом симпозиуме: они выдвинули наш институт в число головных, курирующих все исследования по генетике фотосинтеза, проводимые в Советском Союзе. Признанием весомого вклада таджикских ученых в разработку и развитие нового направления — генетики фотосинтеза — явилось принятие программным комитетом решения об организации отдельной секции «Генетика фотосинтеза» на XIV Международном генетическом конгрессе, работа которого проходила в Москве в 1978 году.

Этот пример — яркая иллюстрация плодотворности взаимодействия и взаимовлияния между генетиком Н.В. Тимофеевым-Ресовским, с одной стороны, и таджикскими учеными генетиками, физиологами растений — с другой.

В одном из заседаний ученого совета Института физиологии растений и генетики АН РТ принимал участие Н.В. Тимофеев-Ресовский вместе с одним влиятельным ученым-физиологом растений из Москвы. Его имя по этическим и моральным соображениям здесь не приводится. На этом совете Ю.С. Насыров выступил с докладом о планах научно-исследовательских работ на следующий год и о перспективах развертывания в институте фундаментальных исследований на стыке генетики и физиологии растений. В прениях по докладу московский ученый настаивал на сосредоточении усилий коллектива института на решении исключительно региональных, а не глобальных задач генетики фотосинтеза, для решения которых в Душанбе, по его мнению, не было ни необходимых условий, ни кадров, ни соответствующей материально-технической базы. Этими глобальными проблемами общей биологии должны были бы заниматься ученые Москвы, Ленинграда, Новосибирска и т.д., где имеются все необходимые условия. Надо стремиться, как указывал московский профессор, к выходу на мировой уровень через решение региональных задач, имеющих не только научное, но и большое практическое значение. Соглашаясь в целом с мнением ученого из Москвы о целесообразности развития работ по региональным темам, Н.В. Тимофеев-Ресовский, однако, в своем выступлении призывал таджикских ученых не ограничиваться этим, а смело взваливать на себя груз ответственного решения глобальных научных задач, к которым относятся и проблемы генетики фотосинтеза.

Этот пример ярко высвечивает два диаметрально противоположных подхода к развитию науки и культуры: широкий, характерный для выдающихся ученых-мыслителей всех времен и народов, к которым по праву относится и Н.В. Тимофеев-Ресовский, и узкий, зачастую встречающийся у людей с ограниченным воображением и типом мышления, представителем которых являлся уважаемый среди высших научных чиновников профессор из Москвы.

Н.В. Тимофеев-Ресовский действительно входил в небольшое число избранных людей, для которых характерным являлся глобальный тип мышления, умение далеко заглядывать в будущее и предсказывать это будущее. Видный медицинский генетик

Владимир Павлович Эфроимсон включал Н.В. Тимофеева-Ресовского в пятерку-семерку видных ученых-мыслителей XX столетия, которые решали, является ли та или иная завершенная научная работа открытием или же не является. А известный священник Александр Мень, которому незадолго до своей кончины исповедовался Н.В. Тимофеев-Ресовский, сравнивал его с титанами человеческой мысли эпохи Возрождения. Для таких гигантов мысли разделение науки и культуры на западную и восточную всегда было чистой условностью. Они всей своей научно-просветительской деятельностью неоднократно указывали на бессмысленность растаскивания науки по национальному признаку, по «национальным квартирам», на разделение ее на восточную и западную, глобальную и региональную, центральную и периферийную. Наука, а точнее, научная мысль, по образному выражению В.И. Вернадского, — явление планетарное. И любые попытки ограничения свободы научного творчества жесткими рамками по идеологическим, политическим и другим соображениям совершенно бессмысленны и ничего хорошего не сулят науке.

Н.В. Тимофеев-Ресовский был естествоиспытателем, натуралистом широчайшего профиля. Он следовал за В.И. Вернадским, которого чтит как самого глубокого мыслителя среди всех великих естествоиспытателей XX столетия. В.И. Вернадский, как автор знаменитого учения о ноосфере, был глубоко убежден в неотвратимости эволюционного перехода биосферы в ноосферу, в неминуемости вхождения человечества в свой золотой век, в век торжества человеческого разума. На этом этапе своего эволюционного развития человечество целиком и полностью искоренит войны, а люди всей Земли будут жить единой, дружной семьей, в атмосфере вечной любви, занимаясь созидательным трудом, преумножая благосостояние Человечества. В этот грандиозный в планетарном масштабе процесс эволюции биосферы в ноосферу, наряду с величайшими учеными-мыслителями всех времен и народов, внес свой посильный вклад Н.В. Тимофеев-Ресовский. Он являлся свидетелем и соучастником сложных и драматических событий XX века, через которые он прошел достойно, не изменив человеческим принципам, что всегда было свойственно великим мыслителям, истинным представителям научной интеллигенции, не потеряв при этом веры в жизнь и оптимизма.

«В этой странной жизни, — писала в своих воспоминаниях С.И. Аленикова, — появился человек, который посмел никого и ничего не бояться, плевал на отсутствие

даров и на все угрозы, и толпа пресмыкателей растерялась. Эта шпана, не привыкшая к «ненормальной» реакции на доносы и оклики, поневоле перед ним отступала. С ним нельзя было справиться. Его можно было только уничтожить. К великому счастью для нас, этого не случилось».

Н.В. Тимофеев-Ресовский был неутомимым испытателем природы, для которого передача знания людям была жизненной потребностью. Блестящий эрудит и оратор, человек неумной энергии, страстный полемист, где бы ни был он, регулярно устраивал лекции, коллоквиумы, домашние чаепития, на которых обсуждались глобальные проблемы науки и культуры, истории и религии, живописи и искусства. В этой связи яркий глашатай науки, выдающийся ученый-мыслитель, принадлежавший как Западу, так и Востоку, русский ученый, евразиец Н.В. Тимофеев-Ресовский всей своей плодотворной научно-просветительской деятельностью внес весомый вклад в копилку общечеловеческих научных и культурных ценностей, в развитие мировой культуры.

Многих, хорошо знавших Н.В., помимо других его выдающихся качеств, поражает его посмертная слава, его энергетика, тот факт, что любовь и преданность ему в наш век всеобщей раздробленности сплотили большую группу людей разных поколений, возрастов, профессий, и эта связь сохраняется после его смерти. Это и есть продолжение жизни Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского на Земле.

#### Список литературы

1. Аленикова С.И. Вместе с Николаем Владимировичем и Еленой Александровной Тимофеевыми-Ресовскими//Н.В.Тимофеев-Ресовский. Очерки, воспоминания, материалы. М.: Наука, 1993. С. 318-324.
2. Гафуров Б.Г. Таджики. Древнейшая, древняя и средневековая история. М.: Наука, 1972. 671 с.
3. Корогодин В.И. Учитель // Природа. № 9 (901). 1990. С.65-95.
4. Масов Р. Таджики: история с грифом “совершенно секретно” Душанбе, 1995. 200 с.
5. Негматов Н. Таджикский феномен: история и теория. Душанбе, 1997. 406 с.
6. Тимофеев-Ресовский Н.В. Воспоминания. М.: Издат. группа “Прогресс” Пангея, 1995. 384 с.
7. Хакимова С.Х. Заложники империи. 1998. 540 с.

## К ИСТОРИИ ЭПИГРАФА

*В.М. Елеонский*

Государственный НИИ физических проблем, Москва

*Все зависит от точки зрения.*

*Павел Зырянов*

Веселая история о Павле — великом просветителе малой народности зырян, архив которого находится в одном из монастырей Швейцарии, — родилась при прохождении книги Н.В. Тимофеева-Ресовского, В.И. Иванова и В.И. Корогодина «Применение принципа попадания в радиобиологии» через цензуру. За этой шуточной историей скрыта одна из загадок большой дружбы Н.В. Тимофеева-Ресовского с Павлом Степановичем Зыряновым — дружбы, прерванной через несколько лет после выхода книги трагической гибелью последнего. А сама книга была посвящена памяти рано погибшего английского ученого Д. Ли, труды которого Н.В. оценивал весьма высоко.

Что могло быть основой дружбы столь различных по характеру, воспитанию, образованию и прочим существенным признакам людей? Может быть, это было своеобразное проявление принципа дополнительности Н. Бора?

Оба, хотя и в разное время, прибывают в Берлин.

Н.В. — молодой ученый, яркий представитель хорошо известной в Германии школы Н.К. Кольцова — входит в сообщество ученых-биологов Старого Света как равный в профессиональной подготовке, но выделяющийся буйным российским характером. Учитель (Н.К. Кольцов), используя редкие случаи, опекает своего ученика. (Это характерная для научных школ Старого Света черта. Н.В. как-то признался, что сам он не смог бы столь легко освоиться и прижиться в сообществе ученых Старого Света, в основном из-за различия традиций и быта, несмотря на дружеское отношение к нему многих из них.) Романтический период жизни и творчества в Германии (1925–1945) завершается трагическими для Н.В. событиями и «ходкой» в зауральскую зону.

П.С. — «годный, но необученный» (призван на войну в 1941-м, почти сразу после окончания учебы в Горном училище), прибывает в предместья Берлина в 1945 году. Трудно представить себе то разнообразие событий и личностей (то

трагических, а то и трагикомичных), которое запоминалось и формировало сознание этого уральского самородка, не слишком обремененного знаниями о другой жизни, отличной от тяжелой трудовой жизни провинциального Екатеринбурга. То немногое, что знал П.С. о жизни «на других берегах», — это рассказы отца, который на правах русского военнопленного Первой мировой войны отбывал трудовую повинность в предместьях Вены.

Много лет спустя воспоминания о походе к предместьям Берлина прорывались в беседах П.С. с Н.В., вызывая бурную реакцию последнего («Да это же Шекспира достойно!» — гудели Н.В. и его нижняя губа, как на рисунках Цингера). Присутствовал временами и черный юмор в духе Э.М. Ремарка. Далее Н.В. (в арестантском вагоне) и П.С. (в не намного более комфортабельном вагоне с воинами-победителями) возвращаются на Родину. Их пути пересекутся позже. Для Н.В. — после ожесточенной борьбы за выживание и сохранение достоинства в лагере и напряженной (но уже научной) работы на одном из закрытых объектов Урала. Для П.С. — после не менее ожесточенной, чем на фронте, борьбы за выживание на полугодном послевоенном Урале и получение образования. И тот, и другой предпринимают отчаянные попытки восполнить временной провал, порожденный войной и/или лагерями.

Их знакомство состоялось вскоре после переезда Н.В. из Сунгуля в Свердловск (Екатеринбург).

К этому времени П.С. после успешного окончания аспирантуры у известного физика-теоретика А. Власова уже работал на кафедре теоретической физики Уральского физтеха. Тотчас же П.С. привлек для посещения семинара в отделе Н.В. небольшую группу молодых «теоретических физиков» (по терминологии Н.В., радостно воспринятой нами), в которую входил и я — ученик, а впоследствии и друг П.С. С тех, уже давних, времен я невольно (волею благосклонной на этот раз судьбы) стал сторонним (но не посторонним для Тимофеевых-Ресовских) наблюдателем жизни Н.В., ряда не всегда радостных событий в жизни его отдела и отношения к нему различных людей (отношения от восторженно-надоедливой до откровенно недоброжелательной). С течением времени посещение молодыми «теоретическими физиками» семинара Н.В. шло на убыль, но все они полностью сохранили оценку Н.В. как великой личности и великого ученого. С новой силой общение их с Н.В.



возрождалось в краткие периоды миассовских «трепов» или во время совместных с Н.В. выступлений столичных знаменитостей (А. Ляпунова и других).

В самом начале 60-х годов обстановка на Физтехе для П.С. и меня стала приобретать несколько неблагоприятный характер. Сначала П.С., а потом и я перешли на работу в Уральский филиал АН. Как-то, в ответ на мою жалобу на высокое начальство, Н.В. произнес: «Володенька, так на то и создано оное, чтобы мешать нам работать!» Оба — и Н.В., и П.С. — были неудобными личностями для начальства.

Переход на новую работу привел к тому, что мы с женой стали ближайшими соседями Н.В. по дому. Соседская жизнь наша была спокойной и доброжелательно ненавязчивой, однако резко изменялась в периоды, когда Н.В. либо сам, либо по совету П.С. обращался ко мне за профессиональной помощью (как к «теоретическому физику») по поводу новых работ И.Р. Пригожина, некоторых работ по теории нелинейных явлений (в частности, теоремы Корзухина) и другим подобным вопросам. Поздним вечером (ближе к полуночи) Елена Александровна приносила нам крепкий чай, маленькие пирожки и начиналась работа, прерываемая обстоятельными отступлениями в область истории науки, связанную с «заданной темой», а иногда и совершенно далекую от нее. Это были истории зарождения школы И.Р. Пригожина, характеристики личностей «отцов-основателей» квантовой теории или оценки деятельности американской школы «математических биологов». Работа и беседы продолжались далеко за полночь и завершались иногда разговорами на более доверительные темы. В разговорах о трагической судьбе российских естествоиспытателей и философов (таких как Вернадский, Вавилов, Чижевский и многих других) возникал вопрос: в чем причина столь продолжительной и ожесточенной борьбы Российского государства с его собственными выдающимися умами? Ответа я не получил. Или, может быть, запоздалая посмертная реабилитация самого Н.В. является ответом и нас ожидают повторы, повторы?...

Записей (и во время бесед, и после) я не вел; за исключением того, что наговаривал Н.В., например в ответ на обращения Г.М. Франка, или того, что было прямо связано с заданной темой. На прямые и откровенные вопросы Н.В. отвечал столь же прямо, откровенно и образно. Эти беседы позволили мне более точно ориентироваться в многочисленных «писаниях» по истории развития квантовой теории. Для меня представляли большой интерес его характеристики не только таких

хорошо известных в России ученых, как В. Гейзенберг, но и таких, к сожалению, малоизвестных у нас (по неизвестным причинам) ученых, как П. Йордан или Г. Гамов.

В этот период мне приходилось довольно часто совершать поездки в Москву. Возвращаясь, я рассказывал Н.В. о научных и околонаучных новостях (не относящихся к миру «биологических» ученых) и частенько поражался точности и дальновидности его высказываний. Иногда, вернувшись из поездки в Москву или Петербург, Н.В. делился своими впечатлениями. С некоторой стеснительностью он поведал о встречах с Д.А. Граниным (в несколько непривычных для него тихих и мягких тонах). С огорчением рассказал о своем выступлении (тема: «Биология и квантовая теория») на семинаре одной из известных и, пожалуй, излишне жестких (по крайней мере к «пришельцам») школ физиков-теоретиков (в отличие от приятных впечатлений после выступления на семинаре И.Е. Тамма). Как теоретик, профессионально знакомый с основами современной квантовой теории, я понимаю, что за несколько старомодными и в какой-то степени наивными рассуждениями Н.В. о связях между поведением макрообъектов биологии и микрообъектов квантовой физики легко потерять основной смысл утверждений Н.В. о том, что не все так повально «классично» в биологических закономерностях; что не все еще макроскопические проявления квантовых эффектов изучены.

Довольно часто отмечают, что Э. Шредингер в книге «Что такое жизнь?» выступает как популяризатор классических работ Н.В. по закономерностям индуцированных мутаций, что, безусловно, оказалось существенным для должной оценки трудов Н.В. в России; но за рубежом это произошло еще до издания книги. Основная и непреходящая заслуга Э. Шредингера — изложение ряда фундаментальных проблем биологии в понятиях и образах, используемых представителями «точных» наук (хотя «неточных» наук на самом деле не существует). Влияние воззрений Н.В. и М. Дельбрюка (в профессиональном отношении, может быть, более близкого Э. Шредингеру) ощущается во многих разделах этой прекрасной книги.

Однажды по моей вине не состоялось очередное «ночное бдение», и на следующий день, в ответ на мои путаные объяснения, Н.В. грустно произнес: «Понимаю — дом, жена, дети, корова...» За это замечание я искренне благодарен

Н.В., так как оно, хотя и в несколько ироничной форме, определяло жизненные приоритеты Н.В., коим и нам надлежит следовать.

Изредка мне приходилось либо знакомить, либо присутствовать при знакомстве Н.В. с приезжими известными учеными (не биологами, разумеется, и, если можно так выразиться, людьми различной политической ориентации). В этих ситуациях беседа в гостинной была сдержанно-вежливой, а высказывания Н.В., достаточно откровенные по существу, предельно корректны.

К середине 60-х, согласно грустно-шутливой теории П.С., развился процесс диффузии избытка интеллекта с востока (Урал) на запад (в Москву и ближнее Подмосковье). Затронув вначале закрытые объекты Урала, этот процесс вскоре захватил Физтех, Уральский филиал АН и университет. Отъезд Н.В. в Обнинск и мой в Зеленоград прервал наши неформальные соседские встречи. Увиделись мы вновь на Первой Можайской школе. Я понял, что Н.В. пытается возродить и продолжить традиции миассовских «трепов», а это требовало немалых усилий и здоровья. Временами мне, да и не только мне, казалось, что это произойдет и что возродится сам Н.В. в своем неповторимом облике и силе уральских времен.

Часто пишут об исключительной и притягательной ауре Н.В. Не будучи поклонником наук, близких к оккультным, я склонен рассматривать феномен Н.В. как прекрасную биологическую реализацию того, что в современной теории динамических систем именуют «strange attractor» — объект, характеризующийся мощным притягивающим действием по отношению к большей части окружения. Но такие объекты даже в теории являются идеализацией, и реальный «strange attractor» обладает и отталкивающим (отторгающим) действием на меньшую часть окружения. Это — естественная функция защиты личности от несущественных, ненужных, а то и вредных воздействий окружающей среды (т.е. то самое отделение существенного от несущественного, о котором многократно говорил Н.В.).

П.С. несколько раз приезжал к Н.В. в Обнинск и, посещая нас на обратном пути, рассказывал о невеселой жизни Н.В. в Обнинске, о кончине Е.А. Почетные знаки внимания со стороны мирового научного сообщества служили лишь слабым утешением и не могли восполнить грустные утраты. Помню его печальное сравнение Н.В. со стареющим породистым псом, на шею которому навешивают утешительные медали.

Во время одной из своих поездок на Урал, встретившись с сыном Н.В. Тимофеева-Ресовского Андреем, я услышал от него, что Н.В. был бы рад увидеть нас с женой, и мы отправились в Обнинск. Встреча была и радостной, и грустной. Это была наша первая и последняя встреча после кончины Е.А. и гибели П.С. (Андрей и уральские друзья долго скрывали последнее от Н.В.) После обеда, сопровождавшегося беседой о прошлых уральских временах и подсознательной борьбой с воспоминаниями о П.С., Н.В., порывшись на полках, отвел меня к окну и, с трудом исписав неровным размашистым почерком свободную белую страничку книги, вручил ее мне. Это была книга с тем самым эпитафией:

*Все зависит от точки зрения.*

*Павел Зырянов.*

## О НИКОЛАЕ ВЛАДИМИРОВИЧЕ ТИМОФЕЕВЕ-РЕСОВСКОМ

А.Н. Тюрюканов

Всероссийский институт экономики минерального сырья МПР, Москва

Дорогие друзья, я хочу начать словами Николая Владимировича: «Раньше я был “мокрым” зоологом, теперь не знаю, кто я». Их он любил повторять потому, что для него было сложной проблемой — определить самого себя в науке.

Как определить великого человека, как им становятся? Я не претендую на универсальность своего определения, более того, оно открывает дверь другим — дополнять, но великий ученый — это тот, который живет в больших временах и имеет школу. А реальные научные показатели все время совершенствуются, все время меняются. Сейчас, правда, все реже, потому что мало диссертаций, — нам повезло. Н.В., когда всерьез, когда полухусть, говорил: «Собственно, великих-то ученых “кот наплакал”, их можно пересчитать по пальцам, не прибегая к ногам». И это действительно так. Мы же путаем специалистов и натуралистов.

Н.В. прошел все ступени и завершил свой научный путь созданием концепции об уровнях организации жизни. Потом все туда «полезли» и каких только уровней не напридумывали. А Н.В. четко их сформулировал. И это большая его заслуга. Пройдя через все «естественные» специальности, он стал, фактически сам, истинным натуралистом. Это очень важно, и сегодня мы можем сказать: Н.В. признан нашим ареопагом, научной средой, русским натуралистом первого класса. Он входит в ряд великих русских натуралистов, от Ломоносова до Вернадского, Докучаева, Сукачева. И вот — Н.В. Тимофеев-Ресовский. Этим надо гордиться. и я счастлив, что проработал с ним долгие годы. Он многим со мной делился, мой университет — это Тимофеев-Ресовский.

Очень важно, что Н.В. в конце жизни вернулся в родную Калужскую губернию, на родину своих предков. Мы не знаем, где начинается и где кончается генетика. Мы знаем своих родителей, часто бабушку с дедушкой, а дальше уже никто ничего не помнит. Все родословные России сожжены в наших церквях, а католическая церковь хранит документы с XV – XVI веков, и там записано все, вплоть до выкидышей. Мы ничего такого не имеем. И все эти наши фамилии... Сейчас в Москве дипломы продаются, с печатями или без печатей. Все скупают родословные... Этого Н.В. не

предусмотрел. Недавно я слышал, как один писатель говорил: «Ну, я-то помню все с XVI века». Оказывается, его фамилия Бархатов, он вспомнил «Бархатную книгу» Ивана Грозного и решил, что он из этой книги прямо и вышел. А «вышли мы все из народа, дети семьи трудовой»... Когда мы с Н.В. поехали по Калужской губернии... это было что-то невероятное. Дай нам Бог всем встрепенуться при возвращении на прародину.

Хочу рассказать еще один эпизод, правда, уже на другую тему. Появился системный анализ, системный подход. Никто ничего не понимает, но все тараторят. Собрались в Вену в Институт системных исследований. Сидит Ляпунов, Полетаев, Н.В. Николай Владимирович спрашивает: «Вы что-нибудь поняли из этой тараторщины?» Ляпунов говорит: «Пока еще нет». Он к Полетаеву: «Игорь Андреевич, что-нибудь Вам понятно?» — «Нет». Потом Н.В. выработал себе один принцип. Сделает доклад про биосферу, к нему бегут с вопросами. Он ответит на вопрос, а потом берет собеседника за пуговицу и говорит: «А вы не можете ли мне сказать, что такое системный подход?» Все отворачиваются: «Ну, если уж Вы не знаете, то что нас спрашивать!» И вот Н.В. делал доклады, делал. И однажды в Доме ученых подошел к нему старичок-сморчок. Н.В. ему ответил про биосферу, а потом спрашивает (он любил задавать этот вопрос):

— А Вы какого года издания?

— Второго.

— О, Вы — молокосос. А я — девятисотого. Ладно, скажите в свою очередь, а что такое системный подход?

А тот ему и говорит:

— Мы же учились по одному учебнику в гимназии. Вы же помните, на первой странице ясно было написано: системный подход — это значит, что прежде, чем что-то делать, надо подумать. И больше ничего.

Вот из таких афористичных, четко определяемых тезисов и складывался мир кратчайшего умственного вектора. Это большая честь — работать с Н.В., большая честь. А все остальное — трин-трава, несущественно. И мы отличаем существенное от несущественного только потому, что мы работали с Тимофеевым-Ресовским. Спасибо.

# ШТРИХИ ВОСПОМИНАНИЙ О НИКОЛАЕ ВЛАДИМИРОВИЧЕ ТИМОФЕЕВЕ-РЕСОВСКОМ

*Г.Г. Поликарпов*

Институт биологии южных морей им. А.О. Ковалевского НАН Украины,  
Севастополь, Украина

## **Вместо предисловия**

Шел 1954–1955 учебный год. Я был аспирантом по специальности «радиобиология» на кафедре биофизики биофака МГУ, которая располагалась вначале на Моховой улице, а затем — на Ленинских (ныне Воробьевых) горах. Заведующим кафедрой был профессор Борис Николаевич Тарусов. Наши с Володей (Владимиром Ивановичем) Корогодиным лабораторные места — в одной комнате подвального этажа биофака. Там у меня аквариумы с гидрами *Pelmatohydra oligactis* из прудов Московского зоопарка и отдельно — с дафниями в качестве корма для гидр. Рядом комната с рентгеновским аппаратом для облучения живых объектов, и на этом же этаже в специальном отсеке с защитным лабиринтом кобальтовая (Co-60) гамма-пушка, тоже для облучения.

Забегая вперед, расскажу о ярком для меня эпизоде, когда зимой 1955–1956 годов Николай Владимирович без санкции и вопреки громкому категорическому приказу тогдашнего декана биофака «крепко захлопнуть двери факультета перед менделистом-морганистом-вейсманистом» обходил владения кафедры в сопровождении Бориса Николаевича. Увидев мои аквариумы с элодеей и сотнями гидр и узнав тему моей аспирантской работы, Николай Владимирович одобрительно воскликнул: «Вот это я люблю — всякую природную живность!» И рассказал, что они организовали (после «сороковки», т.е. Челябинска-40) на биостанции «Миассово» в Ильменском заповеднике Челябинской области группу «водников», наряду с «бачкистами», «гробовщиками», «кавалеристами» и т.д. И пригласил меня летом на стажировку по водной части, которой заведовала Елена Александровна, его жена. Я был страшно рад и сразу условился о конкретном времени приезда. Когда я добавил, что распределяюсь на Севастопольскую биологическую станцию АН СССР, он своим богатым, шалыпинского типа голосом нараспев продекламировал: «На Графской пристани, в Севастополе, о берега которой бились волны N-ского моря!»

Впоследствии я узнал, что один из предков его богатого удалыми пращурами рода, восходящего к Рюриковичам, был героем Севастополя. Это — адмирал Нахимов, чьим именем названы проспект и площадь. Другие его предки активно проявили себя в Средиземном и Черном морях, один из них даже вырвался из турецкого плена, угнав для этого боевой фрегат.

Поэтому я сразу оказался причастным не только к радиационной гидробиологии по линии «водников» у Елены Александровны, но и — в географическом аспекте — к сфере жизненных интересов отважных предков Николая Владимировича. Так, созданная 5 сентября 1956 года лаборатория радиобиологии Севастопольской биостанции (впоследствии расширенная и преобразованная в отдел радиационной и химической биологии Института биологии южных морей им. А.О. Ковалевского АН СССР) стала ветвью могучего научного древа «радиационной биогеоценологии», сформированного Николаем Владимировичем у «басурманов» (в Берлине, Копенгагене и др.) и в «многоуважаемом, но обширном отечестве» (в Челябинске-40, Свердловске, Обнинске).

Я с самого начала вооружался его яркими, веселыми, мудрыми принципами. Первейшим из них считаю: «Почему сие важно в-пятых?» Другие также воспринимали их с одобрением. Так, 11 декабря 1996 года профессор Аскер Ааркрог получил памятную медаль профессора Н.В. Тимофеева-Ресовского из рук Александра Викторовича Трапезникова, заведующего созданным Николаем Владимировичем отделом в Свердловске (теперь опять Екатеринбурге), на которой, как известно, написано: «В жизни и науке важно отличать существенное от несущественного». Я увидел энтузиазм на лице датского ученого, что незамедлительно подтвердили и его слова: «О да, я очень и очень согласен с этим принципом!» А теперь все по порядку.

### **Москва**

Аспирантом (1953–1956) я вгрызался в литературу по радиационной биофизике, где постоянно встречались имена корифеев из западной литературы: Lea, Timofeeff-Ressovsky, Zimmer и другие. И вдруг на кафедре все чаще стали поговаривать о том, что западный классик Timofeeff-Ressovsky, оказывается, работает на уральском «объекте», где у него целая немецкая лаборатория из Берлин-Буха, и что он организует отдел в Институте биологии УФАН СССР и скоро появится в Москве на конференции по медицинской радиологии. При этом отмечалась противоположная реакция на эти



факты в Москве. Далекий спокойный классик из научной литературы вдруг оказался близким возмутителем спокойствия в научных кругах, так как был ближайшим коллегой Т. Моргана и Г.Д. Меллера. Следует напомнить, что в то время ответственным за чистоту (в смысле чистки) в советской генетике был любимец генсеков от Сталина до Хрущева народный агробиолог Г.Д. Лысенко.

Итак, конференция в огромном, амфитеатром, конференц-зале. Мы, молодежь, естественно, на галерке, но оттуда виднее. В президиуме человека три, из них один стоит, другой, как бы набычась, энергично расхаживает и столь же энергично обсуждает вопрос о биологической дезактивации радиоактивных вод. Один из них, как было сказано, Тимофеев-Ресовский. Но который? После пары десятков лет западной жизни он должен быть вышколенным и иметь явный акцент. А нестандартно и уверенно расхаживавший человек, к тому же время от времени для подчеркивания мысли приподнимавшийся на носки, говорил на абсолютно чистом, красочном и очень образном языке. Оказалось, что это и есть Тимофеев-Ресовский.

Затем были его выступления по генетике на мехмате (на других факультетах для него был полный запрет) у профессора Ляпунова, где присутствовал гостивший у нас ученый из Венгрии. Последовала длительная дискуссия на немецком языке, но уже было ясно, что русский Н.В. знает лучше любого из москвичей.

Наконец, эпопея посещения, нет — операция по организации проникновения Н.В. Тимофеева-Ресовского в качестве частного лица на кафедру биофизики по приглашению мужественного заведующего этой кафедрой Б.Н. Гарусова. Мы, орггруппа из полудюжины аспирантов, ждали в условленное время у биофака, чтобы обеспечить цивилизованное прохождение мимо цербера в толпе через боковой вход биофака (центральный был непроходим, так как по указанию декана нога бывшего студента МГУ, а ныне «реакционного» генетика не должна была вступить в *alma mater*).

Итак, Н.В. Тимофеев-Ресовский в шляпе и в пальто нараспашку быстрой походкой подошел к месту встречи, мы познакомились, а нужно сказать, что знакомился он не формально, а запоминал с одного раза и навсегда имя, отчество и фамилию каждого, откуда родом и чьих профессоров ученик. Затем в кабинете заведующего кафедрой (в большой аудитории было нельзя) с участием только профессоров, доцентов и аспирантов обсуждались научные интересы кафедры и,

главным образом, «вернадскология с сукачевщиной». Потом последовал обход лабораторий. И именно с этого эпизода я начал свои воспоминания.

Позже было выступление Н.В. Тимофеева-Ресовского на семинаре в Институте физических проблем АН СССР у П.Л. Капицы. Помню вопрос П.Л. Капицы: «Как ведет себя радиоактивный цезий, образующийся при испытаниях ядерного оружия и выпадающий из атмосферы на почву?» Запомнился молниеносный ответ: «В обычных условиях сорбируется почвой намертво». Подкрепился этот вывод еще и еще после аварии на Чернобыльской АЭС.

Пришло время, дипломатичный В.Н. Столетов из Министерства высшего образования СССР занял довольно высокий административный пост в руководстве наукой и, очевидно, решил показать себя терпимым к инакомыслию в генетике, тем более что «учение» Лысенко становилось все более одиозным, хотя и продолжало опираться на генсека. На сей раз Н.В. Тимофеев-Ресовский, приглашенный В.Н. Столетовым, вошел в корпус биофака официально через центральный вход и выступил в Малой аудитории (Большая аудитория все еще оставалась под запретом).

Как всегда, выступления Николая Владимировича были впечатляющими, не оставляли сомнений и доставляли истинное эстетическое удовольствие. Все так называемые «словесные вольности» были к месту и воспринимались как иллюстрации или приемы для лучшего запоминания. Иногда, опять-таки к месту, они напоминали о широком диапазоне его жизненных перипетий: от утонченной церемонии в Королевском обществе Великобритании до диких способов выживания с уголовниками в лагерях Казахстана и в столыпинских вагонах, забитых до отказа еще живыми, умирающими и давно умершими заключенными. Меня никогда не покидала мысль о том, что если бы создать равные условия для публичных выступлений и дискуссий Н.В. Тимофеева-Ресовского и Т.Д. Лысенко в университетах, институтах, по радио, телевидению, в газетах и журналах, то исход всегда был бы ясным и определенным. Но власть была выше логики и интересов страны...

Как сейчас, по контрасту, вспоминаю «лекцию» Т.Д. Лысенко на биофаке МГУ (и, конечно, в Большой аудитории) по «видообразованию». Впечатление было ужасным, а настроение — надолго испорченным: это было глумление юродивого мстительного мужичка над современной наукой. Впечатление усиливал сиплый голос. Помню все его перлы. Вот один из них: «Некоторые считают Лысенко дураком, но они узнают, что это значит, на своей собственной шкур-р-ре».

Ясно, что такой сверхнеугодный, как Н.В. Тимофеев-Ресовский, мог выжить (не считая экстремальных испытаний в тюрьмах и лагерях) только в маловероятных условиях полной недоступности: в международной лаборатории в Берлине и на бывшем секретном объекте в Челябинске-40 в качестве заключенного руководителя режимной лаборатории при умном начальнике объекта. Не по наследству ли перешел к нему опыт выживания? Возвратился же его предок, например, отправившись изучать Арктику, из африканского плена через Турцию в Севастополь, угнав для этого фрегат, за что получил высокий военно-морской чин.

### **Миассово**

Как уговорились заранее, я дал телеграмму: «Миасс Челябинской Ильменский заповедник биостанция Миассово Тимофееву-Ресовскому Приезжаю Миасс 10 июня Поликарпов Севастополь».

Выхожу из поезда, ишу глазами водителя на перроне. Людей было немного. Легко догадался, представился. «А где второй?» — «Я один». — «Как один, а Севастьянов?» — «Нет, я один». — «Тогда пошли искать. Севастьянов! Севастьянов!» И я тоже кричал: «Севастьянов!» Потом водитель сказал: «Значит, другим поездом приедет. Будем ждать». Я начал смутно догадываться и спросил: «А откуда Севастьянов?» — «Как откуда? Оттуда же, откуда и ты. Телеграмма же одна.», — «Покажите!» Действительно: подпись «Поликарпов Севастьянов». Все ясно: телеграфистка. Сказал водителю, тот выругался, что теряем время, а ехать далеко и по, с позволения сказать, «дороге».

Приезжаем, иду к биостанции, навстречу быстрым шагом Николай Владимирович, обнимает, величает по имени-отчеству и спрашивает, а где же Севастьянов. Прояснение — и громкий, на все огромное озеро Большое Миассово, взрыв хохота. Потом нас долго с В.И. Корогодиным, он до меня приехал, звали братьями Севастьяновыми.

Меня определили в палатку, показали научное хозяйство и пригласили на чаепитие-собеседование в коттедж к Н.В. и Е.А. Тимофеевым-Ресовским. С утра следующего дня я был в составе группы «водников» и начал опыт по накоплению церия-144 пресноводными моллюсками под непосредственным наблюдением милейшей и добрейшей Елены Александровны. О научной стороне этого опыта и опытов с другими нуклидами и гидробионтами рассказывать не буду: имеются

публикации. Два лета, в 1957-м и 1958 годах, я приезжал в Миассово и усердно трудился. Впечатлений очень много (и не на 10 страниц). Естественно, что познакомился со многими, в первую очередь с заведующим биостанцией, аспирантом Н.В. Тимофеева-Ресовского Николаем Васильевичем Куликовым, впоследствии ставшим его преемником по отделу, доктором биологических наук, профессором.

Многие были тогда дезинформированы и запуганы, в том числе аспирант А. Тюрюканов, который вдруг возник у моей палатки и шепотом начал выяснять обстановку на биостанции. Он был с группой почвоведов МГУ (и жили мы на одном этаже зоны Д в общежитии МГУ). Мол, все говорят, ставил опыты, знаешь на ком (?!), там, в Берлине, и т.д. Отвечаю «Иди к нему, поговори, увидишь, что такой человек в силу своих принципов и характера никаких таких опытов на том, на ком не надлежит, не ставил». Приходит после беседы просветленный. А потом зачастил к Николаю Владимировичу и стал его ближайшим помощником.

Отмечу еще, что основной притягательной силой в Миассово и для маститых, и для молодежи, наряду с совместными исследованиями, были регулярные «коллоквины» под руководством Николая Владимировича. Вел он их идеально, и все испытывали огромное удовлетворение, как после преодоления очередного перевала. Но об этой стороне его деятельности имеется много воспоминаний.

Мое непосредственное приобщение к передовой школе Н.В. Тимофеева-Ресовского определило основную направленность работ формировавшейся тогда лаборатории морской радиобиологии на Севастопольской биологической станции АН СССР. Я был поглощен организационной (планирование специального корпуса) и исследовательской работой в переоборудованных отсеках старого здания СБС на Приморском бульваре. Но переписка с Н.В. и Е.А. Тимофеевыми-Ресовскими велась не прерываясь, пока они были живы. На мои письма отвечала Елена Александровна из Свердловска (или из Миассово — летом), а после их переезда — из Обнинска. Посещал я их и в Обнинске. Как всегда, это были очень содержательные и доброжелательные контакты. А когда Елены Александровны не стало, писал сам Николай Владимирович, несмотря на трудности со зрением. Я был на похоронах Елены Александровны в Обнинске. У меня в рабочем кабинете — их портреты, присланные Николаем Владимировичем по моей просьбе. Над ними — портрет В.И. Вернадского.

В 1963 году Елена Александровна опубликовала свою монографию «Распределение радиоизотопов по основным компонентам пресноводных водоемов»

(Труды Института биологии УФАН СССР, вып. 30), которая сразу же вышла на английском языке в серии изданий Окриджской национальной лаборатории в США. Вскоре, через год, состоялась защита ее кандидатской диссертации в Свердловске, а я был удостоен чести оппонировать этой выдающейся работе. Директором Института экологии растений и животных УФАН СССР и председателем Совета по защитам был тогда академик С.С. Шварц.

Как известно, Николай Владимирович очень критично относился ко всему, отличая «существенное от несущественного». Не терпел он «белиберды», «чуши собачьей». Из-за ряда слабых работ по радиозологии на Западе и в Москве доставалось от него и самому термину. А во время годовичного отчета в Совете по радиобиологии АН СССР в Отделении биологических наук на Большой Калужской улице, 33, Николай Владимирович отнес себя и тех, кого он признавал на должном научном уровне, к «разумным радиозологам». Свое выступление он так и начал: «Мы, разумные радиозологи...», и далее следовало изложение достижений его отдела. Действительно, радиозология стала модой и многие, особенно технократы, оказались тоже радиозологами, но неразумными.

Помню, как в 1965 году, после длительной экспедиции в Мексиканский залив, Карибское море и на Кубу, я пришел, будучи в Москве осенью, на лекцию Николая Владимировича на биофак МГУ, где он читал курс по популяционной генетике. 10 лет назад его не впускали на биофак! Порадовался прогрессу. Еще больше был рад встрече с Николаем Владимировичем, который, как всегда, был очень радушен.

Николай Владимирович часто повторял: «Настоящий ученый не может быть плохим человеком, и наоборот». Он сам и Елена Александровна были настоящими людьми и учеными, а он лично был еще и гениальным ученым, сгустком невероятной энергии и предельно ясной (видевшей сразу «в-пятых») мысли. Он щедро одаривал людей своей энергией. Он равно заинтересованно разговаривал с мастеровым человеком, чиновником, искусствоведем, исследователем. Я чувствую его энергию в себе. Надеюсь выбрать время и описать все подробнее, процитировать письма, назвать многих коллег, из которых здесь я упомянул только отдельных. Будем надеяться, что все еще впереди!

## ЧЕЛОВЕК НЕ ТОЛЬКО НАШЕГО ВЕКА

*М.А. Реформатская*

Московский государственный университет, Москва

Бывают люди, которых ассоциируешь с каким-то определенным отрезком времени. У нас это зачастую доводится до абсурда: одних называют «шестидесятниками», других — «семидесятниками», как будто человеческая личность измеряется одним десятилетием. Но иногда встречаешь людей, к которым этот временной показатель, как кажется, и вовсе неприменим, настолько они выглядят людьми широких масштабов, вбирающими в себя черты не десятилетий, а целых эпох.

Таков, на мой взгляд, Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский. В нем были глубоко архаические (в лучшем смысле этого слова) черты. Даниил Александрович Гранин, при помощи добрых советчиков — семьи Ивановых, — дал своему роману название «Зубр». Н.В. и в самом деле фигура раритетная, представитель вида вымирающего, сильного, сопротивляющегося. И я несколько раз уже о Н.В. его последнего периода слышала отзывы, как он поражал крутизной натуры, несгибаемостью, как характерна для него эта набычившаяся поза, какую вы можете увидеть на многих фотографиях! Я считаю одним из классических во всей иконографии Н.В. двойной портрет его и Солженицына на балконе обнинского дома, который я, по аналогии со знаменитой афинской школой Рафаэля, называю «спором о вере» или «спором об истине». В нем были черты и XIX, и только что ушедшего XX века, а я лично готова воспринимать его как человеческий тип, за которым нам следовало бы пойти и в следующее тысячелетие, хотя на подобные темы Н.В. разговаривать не любил, считая, что всякое прожектёрство о будущем чревато большими опасностями и уж во всяком случае пошлостью.

Для меня Н.В. всегда связывался с моим собственным родовым и семейным прошлым. Здесь, на этой дубненской и волжской земле — может быть не конкретно на этих квадратных метрах, — Н.В. неоднократно бывал, причем не только тогда, когда возникли научные городки и развернулись научные конференции, а много раньше — весной и летом 1917-го и 1918 годов. Он совершал эти поездки по

железной дороге и, с еще большим удовольствием, на велосипеде. (И я с не меньшим удовольствием, гуляя по Дубне, обнаруживаю, что велосипед — главный транспорт этого города, как в Оксфорде или Амстердаме.) Он останавливался в Иванькове (там летом 1917 года жила мать Н.В.) и в Покровском, расположенном в 25 верстах от Кимр, имени моего прадеда А.А. Головачёва. Там Н.В. отдыхал, шутил, ухаживал за девушками, выполнял сельскохозяйственные работы во всю силу своего здоровья, а в первые послереволюционные годы и просто зарабатывал «на хлеб насущный», потому что в 1918 году наделы прадеда еще сохранились, и его семье и друзьям был обещан, за соответствующую работу, продуктовый паек. Все это, само собой ясно, завершилось тем, что пришло сельсоветское начальство, наставило револьвер и хозяева надела, не получив пайка, были рады унести ноги, и Н.В., по всей вероятности, мог при этом присутствовать.

С XIX веком связывалось у Н.В. его пристрастие к старой русской литературе с ее медлительным темпом описаний, включая и длительные картины природы, с ее удивительно сочным, разнообразным, живым и многопластовым языком, от народного до аристократически-салонного. Я вспоминаю факт, который может быть показателем вкусов определенного поколения. И мой учитель, который был на два года старше Н.В., Виктор Никитич Лазарев, крупный византист, специалист по изобразительному искусству, и мой отец, лингвист Александр Александрович Реформатский, и сам Николай Владимирович незадолго до смерти просили почитать им «Детские годы Багрова-внука». Аксаковская усадьба, аксаковская атмосфера воспитания мальчика — вот что захотелось этим трем людям вспомнить с теплом в последние минуты пребывания на свете. Когда читаешь рассказы Н.В. о его предках, то вспоминаются и «Повести Белкина», и, конечно, главы о росте Петруши Гринева из «Капитанской дочки». Пушкинская «важная архаизация» была для Н.В. почти намеренной, я бы даже сказала, эпатирующей интонацией — «на старый добрый лад», как это было в начале девятнадцатого, а может быть даже и в восемнадцатом веке (именно так он произносил это слово). С этими старыми представлениями связываются и особенности языка Н.В., и его любовь к Алексею Константиновичу Толстому — и самому по себе, и в лице Козьмы Пруткова, и к Лескову. Сколько неожиданных, редких слов и сколько неологизмов, придуманных по модели Лескова, можно встретить в речах Н.В. Припоминаю письмо, написанное в то время, когда

лаборатория в Сунгуле переселялась на миассовское озеро и грузовики с трудом преодолевали знаменитые миассовские горы: перевозить лабораторию по таежным дорогам — жизнь «прекратительная»! Это выражение из рассказа Лескова «Воительница». Мне очень нравится рассказанная Н.В. история, как на биостанцию под Звенигородом выходил лось и «помавал» голову — это слово можно встретить только у Даля, сейчас его уже не услышишь. Или «систировать» — это шпионили за гимназистами приставленные к ним школьные «педели». Все это звучало у Н.В. и сочно, и просто, в этом не было никакого кокетства. И я бы сказала, одна из важных сторон его натуры — это органика, которой было пронизано и его физическое строение, и его необыкновенная реактивность на все: на добро и зло, на дело и шутку, на подлость, когда он мог, не растерявшись, ответить репликой, а то и пощечиной. Такое в его жизни случалось не раз. Солженицын описывает в «Архипелаге», как Н.В. привели к генералу КГБ Серову. Тот его спрашивает: «Ты — кто?» И получает немедленный ответ: «А ты — кто?» После этого разговор уже ведется на Вы: «Вы — ученый?»

Вместе с тем, мне кажется, у Н.В. много черт и собственно от XX века. Я напому его мысль, что ему, его поколению ученых повезло, что они работали в эпоху великих открытий в естествознании, в 20–30-е годы. Н.В., как представитель XX века, был очень чуток к новизне, к открытиям (хотя ощущение научной преемственности он постоянно подчеркивал). С юношеских лет он приучал себя к суждениям «не по норме», не по общепринятым установкам, а самостоятельным, рискованным, иногда даже и вызывающим. Для времени его молодости был характерен снижающий, эпатажный тон, призванный сокрушить все уж слишком почитаемо-безусловное. Тот кружок, который был связан с деятельностью флёровских гимназистов, получил название «Сикамбр» (так называли когда-то один из варварских народов) — образ дикости, сильного вызова, пересмотра рутинных устоев! Ведь это же совпадало и с движением нового искусства начала столетия. Напому названия тогдашних художественных объединений, вроде «Бубновый валет» и «Ослиный хвост». И все это было не в подражательном ключе, а абсолютно органично и самостоятельно.

Есть особенности, характеризующие даже не Н.В., а пожалуй, и самый XX век — по его отношению к Тимофееву-Ресовскому, сполна испившему свою чашу,



уготованную ему этим уходящим столетием. Сейчас в журнале «Вестник Российской академии наук» (1999, № 7) опубликовано следственное дело Тимофеева-Ресовского. Там, в анкете арестанта, есть удивительная фраза: «Особые приметы — нет». Это у кого? У человека, объявленного ЮНЕСКО ученым года? В честь которого мы заседали здесь не один день, смотрели посвященные ему фильм и фотоэкспозицию, в память о ком, как по цепной реакции, прошли многочисленные конференции от Сунгуля на востоке до Берлин-Буха и Вюрцбурга на западе, захватив и стокилометровую зону вокруг Москвы (Пушино, Дубна, Обнинск) и, наконец, завершившись в самой столице (Тимирязевский биологический музей и разные академические институты). Впору и Бутырке отметить юбилей своего знаменитого постояльца!

«Особых примет — нет». Эта фраза — не только характеристика всё нивелирующей машины тоталитарного режима, но и свидетельство откровенной недобросовестности его блюстителей в столь, казалось бы, простом и очевидном деле, как составление портрета арестованного. Вчитайтесь в их описание!! «Губы — тонкие». Не заметили его оттопыренной нижней губы и упрямо выступающего подбородка. «Уши — малые». В действительности — огромные, вслушивающиеся в мир. Ну, а что с носом? Он тоже «малый». Это его-то нос, «чуть-чуть закругленный под ястреба» (Солженицын), с резкой очерченностью гордого «полуримского-полузубровского» вида, с широким разрезом ноздрей, жадно вбирающих воздух. Такое бросалось в глаза всем. И кто бы ни был художник (мастеровитый ли рисовальщик Олег Цингер или любители Сем Тулькес и автор силуэта зоолог Вадим Смирин), он прежде всего схватывал примечательный тимофеевский профиль. Природа постаралась на славу при создании Н.В., одарив его и блестящими способностями, и силой характера, и пластически пролепленной внешностью. Личность, выдающаяся во всех смыслах! Жаль, что на мемориальных досках, установленных в Обнинске и Берлин-Бухе, Н.В. выглядит каким-то приглаженным, щедущим, с выпущенным воздухом, словно скульптуре не под силу тягаться с его натурой.

Но была еще одна проявившаяся в нем черта XX века, показывающая, как обрабатывались и определялись его профессиональные интересы, его жизненные позиции, его соприкосновения с миром. Она раскрывается в его приверженности к

кружкам, проходящей красной нитью через всю его биографию (я уже упомянула о раннем «Сикамбре»). Я, естественно, не затрагиваю роли разнообразных кружков в отечественной или, тем более, в мировой истории. Это заведет нас слишком далеко, чуть ли не к кружкам гуманистов, хотя тут-то и вспоминаются слова Александра Меня, сопоставившего Н.В. с титаническими фигурами эпохи Возрождения.

Конечно, первые кружки, в которых принимал участие Н.В. еще в гимназические годы, генетически восходили к XIX веку. Насколько мне известно, в XIX веке кружки были общественно-литературными, философскими или художественно-артистическими, особенно к концу столетия. А научные силы группировались вокруг кафедр, школ, входили в общества, организовывались съезды ученых тех или иных специальностей. И не было необходимости расширять научное обсуждение до какой-то приватной — подчеркиваю это очень важное слово, особенно для ситуации XX века, — формы. Для XX же века стали характерны еще и научные кружки, явившиеся стимуляторами для очень многих достижений, отличавшиеся большим акцентом на личности каждого из участников. Один из ранних примеров — четвериковский «Дрозсоор», Н.В. входил в него с 1922-го по 1925 год и говорил: это было «уникальное в отечестве нашем явление, и в этом мне и моим товарищам чрезвычайно повезло». Рискну привести и такую метафору из вашей, научной, области. Мне кажется, кружок в биографии Н.В. был той простейшей микроструктурой, с которой он вошел в научную среду. Или еще можно вспомнить формулу Державина (любимого поэта Н.В.), в которой он описал свое взаимоотношение с Богом: «Во мне себя изображая, как солнце в малой капле вод». Вот эта малая капля воды по отношению к солнцу, мне кажется, и есть подобие роли кружка по отношению к широкому миру науки. Эту структуру Н.В. и создавал и воспроизводил при всех обстоятельствах своей жизни.

Следующим, по матрице «Дрозсоора», был буховский кружок, чрезвычайно важный для жизни Н.В. и того окружения, которое создало и буховскую атмосферу, и буховскую науку, внесшую, по словам Н.В., значительный вклад в развитие общеевропейской науки. Н.В. собирал научный кружок после работы, раз в две недели, по субботам у себя дома, как он говорил, «за умеренной едой и вполне обильным винопитием», и эти кружки переходили затем в естественное времяпрепровождение молодых людей, например игру в городки, о чем очень хорошо

написано у Гранина. Эта игра — продолжение наших национальных обычаев, которых лишен был Н.В., и он приобщал к ним своих знакомых в Германии. Были и «блошки» и т.п., и для буховской обстановки эти кружки, где большая наука и игры, т.е. «дело» и «потеха», соединялись и непосредственно перетекали друг в друга, сыграли весьма важную роль. Там собирались негенетики и неученые, «вдали от пагубы и смут», говоря словами буховского поэта Н. Белоцветова, написавшего онегинской строфой поэму «Бухиада». Важна была прежде всего изоляция от враждебного окружения, «от смут», от всего того, что накапливалось отвратительного в Германии и что остро ощущалось этими людьми. Второе — это концентрация умов, интересов, просветительской деятельности. Это было и соединение людей, которым худо на чужбине, которые потеряли Родину, которых катастрофа отрезала от своих корней. Научные кружки XX века — в условиях его непрекращающегося давления — становились своего рода утопической моделью человеческого общества, основанного на внимании, на поддержке, на спасении друг друга. Это по-особому отозвалось в катастрофические военные годы. Я вспоминаю слова Олега Цингера, друга Н.В., художника: «Сколько эта семья помогала людям. И помогала без размышления, с открытым сердцем, принимая на себя большой риск».

В 30-е годы Н.В. участвовал в нескольких международных и междисциплинарных кружках, среди которых особенно славился так называемый «круг Нильса Бора». Состав его был подчинен строгому отбору, без рекомендации авторитетного специалиста и без приглашения туда не являлись. Привлекали тех, кто был способен поддержать обмен кардинальными научными идеями, и все сознавали, что находятся в накаленной обстановке мировых научных открытий. И в какой атмосфере это осуществлялось? В неперменной обстановке шуток, насмешек, поддразниваний друг друга. В книге «Воспоминания» Н.В. рассказывает, как в кружок Бора — еще один, основанный на той же матрице, — попал некий очень ученый молодой человек из Германии и был возмущен, как это великому Бору ставят какие-то странные вопросы, почти что издеваются, и что все это очень несерьезно. И тут Бор, по словам Н.В., ответил: «У нас в физике сейчас происходят такие замечательные, интересные и важные вещи, что остается только гаерничать». Тут еще физики шутили безопасно! И шутка была тоже стимуляцией кровообращения научного и людского.

Напомню вам о другом веселом предприятии в пределах боровского кружка, которое тоже было связано с весьма великодушным отношением к мирозданию. У этих ученых — им было по 40–50 лет, мужчины в самом соку, — карта Европы была поделена, и на ней отмечались высшие точки женской красоты. В кабинете у Разетти, в Риме, висела карта, где он отмечал эти высшие точки в Италии — максимумы у него приходились на Болонью и на более северные участки. Думать о серьезном и вести себя игрово, сочетать высокое и низкое — это, конечно, свойство значительных и свободных людей, это выковывание того чувства свободы, без которого выжить в XX веке для Н.В. было бы просто невозможно, и это способность к выстаиванию в трудных условиях, к сохранению того, чем единственно располагает человек, — чувства собственного достоинства.

Так получилось, что, участвуя в этих кружках и развиваясь, Н.В. оказывался, как правило, не в обычных условиях, обязательно возникали какие-то усложняющие обстоятельства. То Первая мировая война отрезает страну от мировой науки, и четвериковскому кружку надо гигантскими темпами этот разрыв ликвидировать. То описанная мною ситуация в Бухе — превращение научного поселка в интернациональный «остров спасения». Да и последующие кружки, которые затем возникали на пути Н.В., будут существовать в очень вынужденных обстоятельствах, и эти обстоятельства — опять печать и лицо XX века.

Таковы были условия и «Бутырок», и лагеря Караганды. Напомню, что пишет в «Архипелаге ГУЛАГ» Солженицын:

«Профессор Тимофеев-Ресовский, президент научно-технического общества 75 камеры, — так отрекомендовался он, когда Солженицын вошел в эту камеру. — Наше общество собирается ежедневно, после утренней пайки возле левого окна. Не могли ли бы Вы сделать нам какое-либо научное сообщение?» — «Какое именно?»

И Солженицын сделал сообщение по только что прочитанной книге об изобретении атомной бомбы. «Пустая папиросная пачка была моей доской, в руке — незаконный кусок грифеля. Н.В. все это у меня отбирал и чертил и перебивал так уверенно, словно он был физиком из лос-аламосской группы». Вечером научный семинар продолжался. Но уже не доклады, а лекции. «По вечерам споров не было, устраивались лекции или концерты. И тут опять блистал Тимофеев-Ресовский: целые вечера посвящал он Италии, Дании, Норвегии, Швеции. Эмигранты рассказывали о

Балканах и Франции, кто-то читал лекцию о Корбюзье, кто-то о нравах пчел, кто-то о Гоголе, и курили во все легкие».

Такие кружки еще раз повторятся и на шарашке в Сунгуле, и в Миассово, и в Обнинске. Но здесь произойдет нечто похожее на «Песнь о вещем Олеге». Н.В., как Олег, погибший «от коня своего», погибнет (вернее, закончит свою служебную карьеру) от своего последнего домашнего кружка, где он собирал по субботам и по-прежнему просвещал обнинскую молодежь. Это будет последняя месть туземных чиновников, которые запретили Н.В. работать и вынудили уйти на пенсию.

Мировосприятие XX века — у лучших его представителей — основывалось на целостности цивилизации, человеческой культуры — целостности мира, научной традиции, у которой нет границ между веками, между нациями. Немецкая и русская наука едина, наука интернациональна. В 1938 и 1940 годах Н.В. написал два некролога — Н.С. Трубецкого (филолога, историка культуры, лингвиста) и Н.К. Кольцова. Один умер в Австрии, после того как его дом подвергся обыску нацистов. Второй умер при известных вам обстоятельствах, и общая причина преждевременной смерти этих ученых — конечно, натиск тоталитарного режима. Н.В. пишет об этих людях так, как будто бы они живут на одной земле: и Трубецкой не покидал Россию, и Кольцов оказывается тут же, в Германии. Другой пример: на протяжении 1940–1942 годов Н.В. собственноручно составляет на пишущей машинке 13 выпусков «Антологии русской поэзии» — от Державина до новых течений XX века — потрясающее приобщение к неразрывающемуся стержню национальной культуры, национальной поэзии. И последний пример, который мне напомнила Елена Саркисовна Саканян. В дни объявления войны Н.В. сидит в лаборатории и клеит и окантовывает портреты для «научного иконостаса», портреты великих биологов. Вот за что держаться — за стержень учителей, за стержень традиций. Вспоминается потрясающий фильм «Репетиция оркестра» Феллини, в котором хаос, человеческий разброд, чуть ли не репетиция взрыва атомной бомбы. И спасает всех голос: держитесь за ноты! Только одно это и может спасти до предела разрозненных людей — музыкантов.

Наконец, что же повело бы нас вслед за Н.В. в наступающее третье тысячелетие? На мой взгляд, глубочайшее чувство личной, индивидуальной ответственности перед миром — даже и на фоне всяческих высокоученых «сооров»!

Н.В. всегда претил какой-либо намек на стадность. Он мог быть, например, одновременно и славянофилом и западником — и определялось это тем, что отставив в данный момент тот человек, который с ним спорил.

В зависимости от этого он мобилизовывал в себе то западника, то славянофила. Калужанин (по имениям своих предков Всеволожских) Н.В. нередко кричал, что «лучше Мосальска города нету». Но когда однажды у нас дома собралась уж очень славянофильски настроенная публика, утверждавшая (под некоторой «банкой»), что Суздаль лучше любой Флоренции, а суздальская старушка лучше любого ученого-атомщика, Н.В. встал рыцарем ученой братии, и, будучи вообще противником абсолютизации науки перед лицом хотя бы религии, произнес такой панегирик интеллекту и важности ученого, что жалко, что в той ситуации он не был записан.

От него не уходило сознание катастрофичности и переменчивости пути человеческой личности на Земле. В одном из писем из Сунгуля Н.В. выводит на бумаге номер почтового ящика, означающий, что он «зек», бесправный человек, а рядом чертит стрелочку, указывающую на напечатанный на бумаге гриф университета в Павии, где ему в свое время были оказаны научные почести. Можно было принадлежать к родовым и ученым традициям XIX столетия или ощущать себя сочленом шумных научных кружков и сообществ в духе XX века, однако неизменным стояло сознание того, что «каждый умирает в одиночку» и вместе с тем — перед Богом. В последние его годы значительнейшими событиями в жизни Н.В. становились, пожалуй, уже не научные «трепы», как он любил выражаться, но церковные поминания в кругу друзей ушедшей раньше него Елены Александровны, а важнейшим стремлением — стремление к «непостыдной смерти», о чем он широко не распространялся, но о чем неустанно думал.

## ПРЕДИСЛОВИЕ К ПИСЬМАМ

*Ц.М. Авакян*

Ереванский физический институт, Ереван

Впервые я познакомился с работами Николая Владимировича в 1956 году. Потом через его близкого друга члена-корреспондента АН СССР А.А. Ляпунова узнал многое о нем и его работах. Возникла идея пригласить супружескую пару Тимофеевых-Ресовских в Армению для чтения лекций по современным проблемам биологии. Молодым армянским ученым очень интересно было из уст «трубадура» услышать о работах в области классической генетики и биофизики.

В 1963 году Тимофеевы-Ресовские посетили Армению. Наши ученые, кроме интересных лекций в Ереванском госуниверситете, Ереванском физическом институте и НИИ земледелия, имели возможность познакомиться с этими замечательными, свободно мыслящими людьми, обладавшими необыкновенными человеческими качествами. Тогда и началась наша прекрасная и долгая дружба. Тимофеевы-Ресовские неоднократно приезжали в Армению.

При содействии Николая Владимировича я был командирован в 1965 году в ФРГ, во Франкфурт-на-Майне, в Институт биофизики им. Макса Планка, затем в 1972 году — в Институт радиобиологии Ядерного центра в Карлсруэ. Благодаря ему, мне посчастливилось общаться с такими замечательными людьми и учеными, как Б.Н. Раевский, К.Г. Циммер, А. Кач, О. Борн, Р. Борн, О. Хуг, А.А. Ляпунов, Л.А. Блюменфельд, Н.Н. Воронцов и др. Николай Владимирович вместе с моим ближайшим другом В.И. Корогодиным подготовил в Институте медицинской радиологии в Обнинске нескольких специалистов для Армении. Они также помогли в организации лаборатории биофизики в Ереванском физическом институте.

Один немецкий генетик-ихтиолог из Института биологии в Мюнхене однажды сказал, что «после ухода Николая Владимировича из Германии как будто остановилась биологическая мысль в нашей стране». Однако Николай Владимирович оставил богатое наследие, которого хватит на несколько поколений ученых и которым мы пользуемся по сей день. Такие ученые, как Николай Владимирович, не умирают.

В моем архиве сохранилось много писем и документов, так или иначе связанных с Тимофеевым-Ресовским. Часть из них публикуется здесь. Как известно, сам он писал

крайне редко, это всегда делала Елена Александровна. Ее письма я долгие годы хранил как самую дорогую реликвию. Читатель ощутит ту теплоту и искренность, которой обладали эти замечательные люди.

## ПИСЬМА ТИМОФЕЕВЫХ-РЕСОВСКИХ

Члену-корреспонденту АН СССР

Артемию Исааковичу Алиханяну

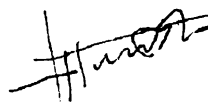
Ознакомившись во время своего пребывания в Армении с организацией, оборудованием, работами и перспективами лаборатории биофизики Института земледелия, мне хотелось бы высказать Вам некоторые свои соображения.

Небольшой научный коллектив лаборатории, под руководством ее заведующего Ц.М. Авакяна, в относительно неблагоприятных условиях Института земледелия за короткий срок проделал очень большую работу по организации и оборудованию вполне современного научно-исследовательского биофизического учреждения. Благодаря тесному сотрудничеству биологов и физиков (в широком смысле, включая радиоинженеров) удалось, наряду с приобретенной готовой аппаратурой, собрать ряд оригинальных установок, позволяющих проводить точные биофизические опыты на разных биологических объектах. Несмотря на короткий еще срок существования лаборатории (3 года), ей удалось уже приобрести свое лицо, развивая экспериментальные исследования в области радиационной биофизики, применяя комбинированные лучевые и соответствующие физико-химические воздействия на изучаемые биологические объекты. В настоящее время основным направлением работ сотрудников лаборатории является изучение весьма интересных проблем радиационной цитологии, влияния парциального давления кислорода на кинетику радиобиологических реакций и применения меченых атомов для изучения интимных процессов, происходящих в биосубстрате под воздействием ионизирующих излучений. За последние полтора года сотрудниками лаборатории собрана и испытана в предварительных опытах установка типа электронно-оптического преобразователя (ЭОП) для наблюдения хемо- и биолюминесценции.



Мне кажется, что для дальнейшего развития и углубления работ лаборатории (в которых я заинтересован постольку, поскольку в моей лаборатории и здешней устанавливается все более тесная научная связь и сотрудничество) было бы весьма целесообразно сформировавшееся в ней ядро биофизиков включить в состав руководимого Вами Института физики, это представляется мне особенно желательным в связи с тем, что в ближайшее время в Вашем институте будут созданы уникальные установки, позволяющие использовать с биофизическими целями излучения и частицы различной, в том числе весьма высокой, энергии; это позволило бы впервые в нашей стране применять в целях анализа механизмов ряда пусковых биофизических процессов излучения с разной линейной плотностью ионизации. Организация при Вашем институте лаборатории радиационной биофизики позволила бы проводить целый ряд важнейших и актуальных радиационно-биологических проблем на действительно высоком уровне; а вполне подходящим ядром для создания такой лаборатории я считаю коллектив вышеупомянутой лаборатории биофизики.

Зав. лабораторией биофизики УФАН СССР  
Тимофеев-Ресовский



10. 4. 63

Дорогой Цовак!

<...> Мы чрезвычайно довольны нашей поездкой. За такой короткий срок нам удалось так много посмотреть. Это уж благодаря Вашим организаторским талантам — у нас, по-моему, не пропало ни одного часа. Мы набрались массы впечатлений и от вашей природы, архитектуры, музеев и т.д., и т.д., что зарядки хватит надолго. Большое, большое Вам спасибо за все от нас обоих. <...>

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

9. 1. 65

<...> Вообще, надо сказать, что после утверждения Николая Владимировича — все еще получаем поздравления и пьем, пьем без конца! Надо прекратить. Но

действительно, радость была большая — это утверждение показало и изменение в положении всей генетики и биологии. В конце января защищает докторскую Прокофьева-Бельговская, а затем Ю.Я. Керкис — старые генетики выплывают на свет!!  
<...>

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

18. 8. 66

Дорогой Цовак!

На днях приехали из отпуска — мы ездили далеко, далеко по реке Лене. Очень замечательно проехали и чудесно отдохнули. Николай Владимирович получил Ваше письмо с приглашением приехать на несколько дней в Ереван. Он очень благодарит и с удовольствием приедет. А я тоже очень радуюсь и приеду вместе с ним (только, конечно, за собственный счет!). <...>

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

19. 10. 66

Дорогой Цовак!

Пишу Вам поздно вечером — после ужина с американцами. Было выпито очень много — даже мною — так что я даже тост произнесла!

Долетели мы очень хорошо. Во Внукове нашли очень быстро шофера — не москвича, который смог нас довезти до Обнинска, и мы около 10 часов вечера были уже дома. Очень хорошо, что мы приехали — директор был доволен (а это важно), а мы хорошо поужинали и хорошо провели время с симпатичными американцами.

Хочется еще раз и еще раз Вас и всю Вашу компанию поблагодарить за Ваш прием нас. Мы были чрезвычайно тронуты и очень благодарны Вам за все. К сожалению, мы никогда не сможем отблагодарить Вас вполне — я совершенно не умею готовить даже наших простых кушаний, а тем более Ваших. Но мы всегда будем рады встретить вас всех у себя.

С сердечным приветом от нас обоих Вам и всем, всем...

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

Единственным печальным воспоминанием у меня остался последний завтрак на даче!! Но тут в этом виноват только Николай Владимирович. Ну ничего не поделаешь — жизнь вообще вещь прекрасная, и было бы хуже, если бы она проходила без огорчений. Но есть прекрасное выражение у Пруткова: «Если хочешь быть счастливым,

то будь им». Ну, вот я хочу быть счастливой, и я счастлива! Ведь правда — я права?

Е.А.Т.Р.

29. 7. 69

Дорогой Цовак!

Только вчера получили Ваше письмо. Большое спасибо за Ваше внимание и заботу. Да, все это очень неприятная история, при свидании все расскажем. Мы очень переживали, расстраивались и огорчались, но теперь как-то пришли в норму и пребываем даже в хороших настроениях. С 5 августа — мы свободные птицы — ведь это не плохо после почти 50 лет напряженной работы. 8 августа мы едем в Киев (там у меня племянница), из Киева на пароходе до Херсона и обратно. 22–23 августа будем в Москве и остановимся на пару дней у Льва Александровича Блюменфельда. Вы можете туда позвонить по телефону АВ7-72-82. Если же нас там не будет — то тогда мы будем дома в Обнинске (тел. Обнинск 38-80). Очень хочется с Вами повидаться.

О будущем пока не думаем, отдохнем, у Николая Владимировича заказ на две книги — будем писать, а там видно будет.

Большой привет от нас обоих Вашей жене и всем друзьям.

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

3. 1. 70

Дорогой Цовак!

Большое спасибо за поздравление с Новым годом! Со своей стороны поздравляем Вас и Вашу жену и сына с Новым наступившим годом! Мы живем хорошо и даже весело. У меня моя нога прошла, с которой я промучилась больше 6 месяцев. У меня была «трофическая язва». Николай Владимирович без работы не остался, сейчас закончил два курса лекций в МГУ на кафедре генетики и биофизики. На днях подал документы на конкурс в один институт на место консультанта, да еще имеется одно предложение. Чувствует он <...> прекрасно, свободным человеком. Ученики наши нас не забывают, очень трогательно к нам относятся. Так что все хорошо! <...>

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

11. 2. 70

Дорогой Цовак!

Ну вот и кончилось «Райское житие Николая Владимировича» — так он сам говорит. Месяц тому назад Николай Владимирович прошел по конкурсу на старшего научного сотрудника-консультанта в Институте медико-биологических проблем. Директор там чл.-корр. АН СССР и генерал О.Г. Газенко — Николай Владимирович его давно знает. Вчера подал заявление о зачислении на работу, Николай Владимирович доволен, будет ездить в Москву по вызову не чаще одного раза в неделю. Но этого мало — акад. Кнунянц и профессор Блюменфельд хотят во что бы то ни стало устроить Ник. Вл. в Институт истории естествознания. Да и директор этого института акад. философ Кедров уже виделся с Ник. Вл., говорил с ним и хочет заполучить его. В этом институте работа очень интересная — Ник. Вл. должен будет писать книгу, сидя дома. Начнет с книги «Очерки по истории генетики», тут и мне работы будет. Ник. Вл. будет мне диктовать. Вы ведь знаете Кнунянца, он возгорелся и сказал, что он и квартиру в Москве достанет. Вообще надо сказать, что это время, как пенсионеры, мы прожили замечательно — мы столько видели внимания и любви от окружающих нас людей — что это восполняло наше худшее с прежним материальное положение. Конечно, не просто было перейти с 800 рублей (500 руб. — Ник. Вл., 200 руб. — я и 120 — радиоактивная пенсия) на 240 руб. пенсии. Не знаю, но я как-то сумела не выходить из бюджета и, главное, питались мы хорошо. Вообще никогда не надо унывать: «Все образуется». <...> А Вам большое, большое спасибо за заботу, внимание и сочувствие — по-моему, Вы ведь писали Кнунянцу — может быть, это отклик на Ваше писание.

Всегда Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

Сердечный привет!

Тимофеев

3. 3. 70

Дорогой Цовак!

На днях получили Ваше милое письмо. Очень были тронуты. Спасибо большое за внимание и заботы. Очень хотелось бы повидаться, но беда, что мы как раз 15 марта дневным поездом уезжаем на 10 дней в Ленинград — Ник. Вл. согласился прочитать в

ЛГУ два небольших курса по генетике, 16 марта первая лекция. Хорошо было бы, если бы Вы приехали на пару деньков пораньше и приехали бы к нам. А может быть, Вы останетесь до 26 марта. 26 марта защита докторской и Николай Владимирович согласился быть оппонентом.

С институтом Кедрова какая-то задержка, неизвестно почему. Николай Владимирович был у него и много разговаривал, единица как будто есть, но, возможно, задержка из-за квартиры. Не знаем. Конечно, хорошо получить квартиру в Москве, не так трудно Ник. Вл. ездить, как жаль каждый раз тратить на дорогу 4 часа. Сейчас Николай Владимирович включился в работу — в пятницу был в новом институте, сегодня опять поехал консультировать.

Хорошо бы повидаться! Еще раз спасибо. Привет от нас обоих вашим.

Ваша Тимофеева-Ресовская

22. 7. 71

Дорогой Цовак!

Вчера отправила Вам телеграмму с просьбой прислать лекарство. Я никак не могла поймать лечащего врача, но наконец — поговорила с ней — она не знает этого лекарства, но посмотрит и попробует. Заранее большое Вам спасибо. Книгу «Очерки по истории современной генетики» Николай Владимирович согласен написать в 1972 году. Но уговорить его написать аннотацию не было никакой возможности. Но ведь мы в 1969 году начинали писать эту книгу, и я вспомнила, что написали даже предисловие и аннотацию. Пришлось мне предпринять «раскопки» в бумагах Николая Владимировича, и, о счастье! — все нашла. Вчера была в больнице, прочитала Николаю Владимировичу и оглавление и аннотацию — он остался доволен и просил Вам переслать. Чувствует он себя не очень плохо — но страшно переутомился, и врачи находят, чтобы его подлечить — надо минимум пробыть месяц в больнице.

Еще раз спасибо за все.

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

31. 7. 71

Дорогой Цовак!

Большое, большое Вам спасибо и за инструкции, и за лекарства. Передала и то и другое врачам. Но они никак не могут решить — надо ли это давать Николаю

Владимировичу. Это сильное средство, а возраст Николая Владимировича — 70 лет. Если решат *не* давать — то я вышлю Вам и то, и другое.

Аннотацию и оглавление книги «Очерки по истории современной генетики» я Вам выслала. Получили ли Вы? Если у Вас в Ереване не получится, то Корогодин говорит, что Атомиздат в Москве наверняка возьмется эту книгу издать.

Николай Владимирович чувствует себя получше. Но он мне очень не нравится — все время какой-то усталый и страшно раздражительный. Врачи хотят продержать его еще недели две. Ну посмотрим. Потом мы хотим поехать в дом отдыха под Москвой.

Когда Вы едете в Германию? Еще раз большое спасибо за все. Ник. Вл. просит передать Вам самый сердечный привет.

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

25. 8. 71

Дорогой Цовак!

Просто не знаем, как Вас благодарить!! Ваше лекарство чудо из чудес!!! Вчера прихожу к нему, а он говорит: «Я здоров, аритмии нет». На прошлой неделе ему дали одну таблетку — чтобы посмотреть, нет ли аллергии. В понедельник давали каждые 2 часа 6 раз в день по одной таблетке (и каждый раз мерили давление), а вчера после приема 2 таблеток в 10 часов утра у него пропала аритмия. Доктора в восторге, а о нас и говорить не стоит. 27-го его выписывают, а 1-го мы едем под Москву в «Дом отдыха». Если б не ваши лекарства — аритмию врачам не вылечить бы.

Еще раз тысячу раз спасибо.

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

Едете ли Вы в Германию и когда?

3. 3. 72

Дорогой Цовак! Только что получили Вашу телеграмму. Николай Владимирович в Москве — приедет только 5-го. Посылаю Вам то, что нашла. Не знаю, какая фотография лучше — выберите сами. А что это за журнал и по какому случаю биография. Напишите. Николай Владимирович включился вовсю — и работает, и

читает лекции и доклады. Но чувствует себя не вполне хорошо, очень устает. Всего хорошего, всем тысяча приветов.

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

19. 6. 72

Дорогой Цовак!

Очень рады были получить Ваше письмо и узнать, что Вы наконец там — куда стремились с осени! Рады, что Вас хорошо приняли — передайте, пожалуйста, большой привет и Циммеру, и Качу, а также их женам.

Последнее время мы совсем затормошились. 11.VI была наша «золотая свадьба». Прожили с Николаем Владимировичем 50 лет — конечно, всякое бывало, но в общем прожили хорошо, интересно и дружно. Отпраздновали здорово — было 40 человек гостей, и если бы не Андрей с Ниной — я бы погибла — они сделали все покупки (истратили последние сертификаты, которые я хранила до золотой свадьбы). Было много съедено и выпито, было много занимательных тостов, и даже генерал был. Я сидела «барыней» и занимала гостей, а молодежь накрывала, жарила и подавала.

Но вот вчера пришлось положить Николая Владимировича в нашу клинику на «ремонт сердца» — так врач сказал — он должен каждый год проводить 4–6 недель в больнице. У него опять сильная одышка и ноги стали отекать, «мерцательной аритмии» пока нет, но было бы очень хорошо, если бы на всякий случай Вы привезли с собой Rhythmochin II. Ведь это замечательное лекарство — уже год прошел, а у Николая Владимировича все нет этой аритмии. Произошел еще такой случай. Нам позвонили из Москвы от Келдыша и спрашивали, не осталось ли у нас этого замечательного лекарства от мерцательной аритмии — очень болен Л.А. Арцимович, а они в Москве слышали, что Николай Владимирович поправился от этого лекарства. Николай Владимирович не выдержал и сказал, чтобы присылали машину, он отдал 14 таблеток, у него еще осталось 12 штук, но это мало на курс, если понадобится. Пока что не надо, это я на всякий случай прошу. <...>

Ник. Вл. шлет Вам самые сердечные поклоны, также Циммеру и Качу.

Успеха в работе желаем!! Пишите, как долго Вы там останетесь?

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

Простите, что затрудняю Вас своими просьбами.

19. 10. 72

Дорогой Цовак!

Вчера получили Ваше письмо. Очень были рады, что у Вас дела идут хорошо и что Вы скоро вернетесь. Очень рады, что Вам понравились и наши друзья, и Кач и Циммер — они очень, очень хорошие люди, и мы их очень любим и никогда не забываем. Передайте, пожалуйста, им большой, большой привет, а также их женам. Николай Владимирович чувствует себя неплохо после «ремонта сердца». Я уже писала Качу, что лекарство, Rhythmochin II — мы от Циммера получили. Кроме того, Б.Н. Раевский был в августе в Москве и тоже привез Rhythmochin, и еще привез мне сеточек — откуда он узнал, что и то, и другое нам нужно? Не Вы ли ему написали?

Я уже писала Качу, что со мной было происшествие — у меня случился приступ стенокардии — пришлось лечь к нам в клинику, пробыла там 3 недели, вчера вернулась домой. Чувствую себя очень хорошо — но только одна беда — запретили курить — пока держусь. <...>

Ник. Вл. шлет Вам и всем привет.

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская

21. 1. 73

Дорогой Цовак!

Мы уже начинали беспокоиться и хотели Вам писать, так как от Вас не было никаких вестей. А Вы ведь хотели еще в декабре быть в Москве. А может быть, Вы были и не успели к нам заглянуть?

Мы со своей стороны поздравляли Вас с уже Новым 1973 годом! Желаем Вам прежде всего здоровья и всего самого наилучшего! Теперь, поболевши, — я убедилась, что самое главное в жизни быть здоровым, тогда вся жизнь идет прекрасно. Теперь я снова ожила, чувствую себя совсем хорошо — все болезни кончились. Николай Владимирович чувствует себя не плохо, но все-таки моя болезнь его измотала порядком, да и сердце у него, конечно, никуда не годится, как говорят врачи — держит его только «дигоксин», без него ему было бы совсем плохо. Ждем Вас к себе, хотим услышать подробности о Вашей жизни в Karlsruhe.

Большой привет, пожалуйста, передайте Вашей жене от нас обоих.

Ваши Е. Тимофеева-Ресовская

Тимофеев-Ресовский



31. 1. 73

Дорогой Цовак!

Вчера получили письмо от Кача — он пишет, что выслал на Ваш адрес лекарства для меня <...>. Я ему писала, что это лекарство очень помогло мне, и он выслал мне еще. Что же Вы не едете в Москву? Мы ждали Вас. Кач жалуется, что Вы прислали ему только поздравления к Новому году и ничего больше не написали.

Когда Вы думаете посетить Москву и нас? Всего хорошего, большой привет от Николая Владимировича. Мы чувствуем себя неплохо.

Ваша Е. Тимофеева-Ресовская



**Список лиц, награжденных памятной медалью Н.В. Тимофеева-Ресовского**  
**List of Persons Awarded with the Memorial N.W. Timofeeff-Ressovsky Medal**

Джервис Роберт Е. (Канада)	Robert E. Jervis (Kanada)
Зедгенидзе Георгий Артемьевич (Россия)	Georgy A. Zedgenidze (Russia)
Байсоголов Григорий Давидович (Россия)	Grigoriy D. Baysogolov (Russia)
Газенко Олег Георгиевич (Россия)	Oleg G. Gazenko (Russia)
Бочков Николай Павлович (Россия)	Nikolai P. Bochkov (Russia)
Кашкин Кирилл Павлович (Россия)	Kirill P. Kashkin (Russia)
Блюменфельд Лев Александрович (Россия)	Lev A. Blyumenfeld (Russia)
Корогодин Владимир Иванович (Россия)	Vladimir I. Korogodin (Russia)
Тюрюканов Анатолий Никифорович (Россия)	Anatoliy N. Tyuryukanov (Russia)
Иванов Владимир Ильич (Россия)	Vladimir I. Ivanov (Russia)
Воронцов Николай Николаевич (Россия)	Nikolai N. Vorontsov (Russia)
Яблоков Алексей Владимирович (Россия)	Aleksey V. Yablokov (Russia)
Гинтер Владимир Константинович (Россия)	Vladimir K. Ginter (Russia)
Ярилин Александр Александрович (Россия)	Aleksandr A. Yarilin (Russia)
Саканян Елена Саркисовна (Россия)	Elena S. Sakanyan (Russia)
Авакян Цовак Минасович (Армения)	Tsovak M. Avakian (Armenia)
Лучник Николай Викторович (Россия)	Nikolai V. Luchnik (Russia)
Дибобес И.К. (Россия)	I.K. Dibobes (Russia)
Пейру Шарль (Швейцария)	Sharl Peiru (Switzerland)

Берг Раиса Львовна (США)	Raissa L. Berg (USA)
Ромпе Роберт (Германия)	Robert Rompe (Germany)
Свирежев Юрий Михайлович (Германия)	Yuriy M. Svirezhev (Germany)
Беме Хельмут (Германия)	Helmut Böme (Germany)
Цингер Олег (Франция)	Oleg A. Zinger (France)
Севанькаев Александр Васильевич (Россия)	Aleksandr V. Sevankaev (Russia)
Сигемацу Ицузо (Япония, Хиросима)	Itsuzo Shigematsu (Japan).
Куликов Николай Васильевич (Россия)	Nikolai V. Kulikov (Russia)
Шеттлер Готтхард (Германия)	Gotthard Shettler (Germany)
Поликарпов Геннадий Григорьевич (Украина)	Gennady G. Polikarpov (Ukraine)
Гамильтон Эрик Исмаэл (Великобритания)	Eric I. Hamilton (UK)
Ааркрог Аскер (Дания)	Asker Aarkrog (Denmark)
Эрнст-Йорг фон Штуднитц (Германия)	Ernst-Jörg von Studnitz Germany)
Регулла Диттер Ф. (Германия)	Dieter F. Regulla (Germany)
Вагнер Евгений Антонович (Россия)	Eugene A. Vagner (Russia)
Петин Владислав Георгиевич (Россия)	Vladislav G. Petin (Russia)

## 2000

Гантен Детлев (Германия)	Detlev Ganten (Germany)
Дрейк Джон В. (США)	John W. Drake (USA)
Кутлахмедов Юрий Алексеевич (Украина)	Yuri A. Kutlakhmedov (Ukraine)
Кадышевский Владимир Георгиевич (Россия)	Vladimir G. Kadyshevsky (Russia)
Шноль Симон Эльевич (Россия)	Simon E. Shnoll (Russia)
Цыб Анатолий Федорович (Россия)	Anatolij F. Tsyb (Russia)
Бурлакова Елена Борисовна (Россия)	Elena B. Burlakova (Russia)
Петров Рэм Викторович (Россия)	Rem V. Petrov (Russia)

Учредители памятной медали Н.В. Тимофеева-Ресовского “Биосфера и человечество” :  
 Медицинский радиологический научный центр РАМН,  
 Научное общество “Биосфера и человечество” им.Н.В.Тимофеева-Ресовского.

The Memorial N.W. Timofeeff-Ressovsky Medal was established by  
 Medical Radiological Research Center of RAMS,  
 N.W. Timofeeff-Ressovsky scientific society “Biosphere and Mankind” .

**LIST OF PARTICIPANTS**  
**of the Timofeeff-Ressovsky Centennial Conference**  
**“Modern Problems of Radiobiology, Radioecology and Evolution”**  
**JINR, Dubna**

- Prof. Aarkrog A. (Denmark)  
 Prof. Abel H. (Germany)  
 Mrs Abel H. (Germany)  
 Dr Adamova G.M. (Belarus)  
 Prof. Aksenov V.L. (JINR)  
 Dr Aleinikov V.E. (JINR)  
 Prof. Aleksakhin R.M. (Russia)  
 Dr Alenin V.V. (Russia)  
 Dr Altaisky M. (JINR)  
 Dr Andreev S.G. (Russia)  
 Dr Arkhipov V.A. (JINR)  
 Dr Arzumanyan G.M. (JINR)  
 Dr Aseeva E.A. (Russia)  
 Mrs Astakhova O.O. (Russia)  
 Dr Avakian Ts.M. (Armenia)  
 Mrs Belyaeva S. (Russia)  
 Dr Belyakov O.V. (Russia)  
 Dr Bezdrobnaya L.K. (Ukraine)  
 Prof. Bogdanov Yu.F. (Russia)  
 Prof. Bogolyubov P.N. (JINR)  
 Prof. Bolsunovskiy A.Ya. (Russia)  
 Dr Boreyko A.V. (JINR)  
 Prof. Burlakova E.B. (Russia)  
 Dr Butorina A.K. (Russia)  
 Mr Chechin O.I. (Russia)  
 Dr Chernavskaya N.M. (Russia)  
 Prof. Chernavskiy D.S. (Russia)  
 Dr Chernenko L.P. (JINR)  
 Mrs Chubakova S.V. (JINR)  
 Prof. Coskun M. (Turkey)  
 Prof. Çotuk I. (Turkey)  
 Prof. Çotuk Ya. (Turkey)  
 Dr Danilin I. (Russia)  
 Dr Davidchuk V.S. (Ukraine)  
 Dr Desmet G. (Belgium)  
 Dr Dmitriev Yu. (Russia)  
 Dr Domracheva E.V. (Russia)  
 Prof. Drake J. W. (USA)  
 Dr Drobishevskaya V.V. (Belarus)  
 Dr Druzhinin S.V. (Russia)  
 Mrs Dubrovina N.I. (Russia)  
 Prof. Dvornik A.M. (Belarus)  
 Prof. Egorov V.N. (Ukraine)  
 Prof. Eleonskiy V.M. (Russia)  
 Dr Elnikova L.V. (Russia)  
 Dr Endebera O.P. (Russia)  
 Dr Engizek T. (Turkey)  
 Dr Erzgräber E. (Germany)  
 Dr Erzgräber G. (Germany)  
 Dr Evseeva T.I. (Russia)  
 Dr Eydelman Yu.A. (Russia)  
 Dr Faikov-Stanchik H. (JINR)  
 Dr Fedorenko B.S. (Russia)  
 Prof. Ganten D. (Germany)  
 Prof. Gegamyan G.V. (France)  
 Dr Gerasimovich N.V. (Belarus)  
 Dr Geraskin S.A. (Russia)  
 Dr Glazer V.M. (Russia)  
 Dr Gorbushin N.G. (Russia)  
 Dr Gossen M. (Germany)  
 Dr Govorun R.D. (JINR)  
 Mr Gräbener U. (Germany)  
 Dr Grigorkina E.B. (Russia)  
 Dr Gritsyuk N.R. (Ukraine)  
 Prof. Gudkov D.I. (Ukraine)  
 Prof. Gudkov I.N. (Ukraine)  
 Prof. Guria G.T. (Russia)  
 Mr Guria K.G. (Russia)  
 Dr Imanaka T. (Japan)  
 Prof. Inge-Vechtomov S.G. (Russia)  
 Dr Ivanov I.N. (JINR)  
 Dr Ivanov K.Yu. (Russia)  
 Prof. Ivanova S.P. (JINR)  
 Dr Kalyaeva E.S. (Russia)  
 Dr Karavaeva E.N. (Russia)  
 Dr Kashevarova N.M. (Russia)  
 Mrs Kavalerova N.S. (JINR)  
 Dr Khmelovsky V. (JINR)  
 Dr Khokhutkin I.M. (Russia)  
 Prof. Kiefer J. (Germany)  
 Prof. Klimanov V.A. (Russia)  
 Dr Knatko V.A. (Belarus)  
 Prof. Kobelev L.Ya. (Russia)  
 Mrs Kochkina S. (Russia)  
 Dr Koltovaya N.A. (JINR)  
 Dr Komochkov M.M. (JINR)  
 Dr Kondrashev A.S. (USA, Russia)  
 Dr Konevega L.V. (Russia)  
 Prof. Korogodin V.I. (JINR)  
 Mrs Korogodina M.V. (Russia)  
 Dr Korogodina V.L. (JINR)  
 Prof. Korolev V.G. (Russia)  
 Dr Koshlan I. (JINR)  
 Mrs. Koshlan N. (JINR)  
 Dr Kozlov N.N. (Russia)  
 Prof. Kramer-Ageev E.A. (Russia)  
 Prof. Krasavin E.A. (JINR)  
 Dr Krasavin S.E. (JINR)  
 Mrs Kronshtadtova I.V. (JINR)  
 Dr Kudryashev V.P. (Russia)  
 Prof. Kutlakhmedov Yu.A. (Ukraine)

Mrs Kutsalo P. (JINR)  
Dr Kuznetsov Eu. (JINR)  
Dr Kuznetsova L.G. (Russia)  
Mrs Kuznetsova V. (JINR)  
Dr Kuzovatov S.N. (Russia)  
Dr Lavrenchuk G.I. (Ukraine)  
Dr Letova A.N. (Russia)  
Dr Leyko I.A. (Russia)  
Mr Litvinov M.B. (Russia)  
Dr Lonskaya I.A. (Russia)  
Prof. Lyapunova N.A. (Russia)  
Dr Makhonko V.K. (Russia)  
Dr Mamikhin S.V. (Russia)  
Prof. Markel A.L. (Russia)  
Dr Marvin A.M. (Russia)  
Mrs Mashkova O. (JINR)  
Mrs Mavlevich N.S. (Russia)  
Prof. Mednikov B.M. (Russia)  
Mrs Melnikova L.A. (JINR)  
Prof. Mitrofanov Yu.A. (Russia)  
Prof. Molchanova I.V. (Russia)  
Dr Moskalev A.A. (Russia)  
Prof. Mosse I.B. (Belarus)  
Dr Nalbandyan A.G. (Armenia)  
Dr Neverova A.L. (Russia)  
Mrs Novikova V.K. (JINR)  
Prof. Oborin A.A. (Russia)  
Prof. Okladnikova N.D. (Russia)  
Prof. Oradovskaya I.V. (Russia)  
Dr Osipov A.N. (Russia)  
Prof. Osipova L.P. (Russia)  
Dr Panteleeva A. (Germany)  
Prof. Petrov V.M. (Russia)  
Dr Petrova G.A. (Russia)  
Dr Pichugina (Russia)  
Dr Pisarchik A.V. (Belarus)  
Prof. Pomerantseva M.D. (Russia)  
Dr Porubova G.M. (Belarus)  
Prof. Poze R. (JINR)  
Dr Pozolotina V.N. (Russia)  
Prof. Priezzhev V.B. (JINR)  
Dr Ramaya L.K. (Russia)  
Prof. Ratner V.A. (Russia)  
Dr Reformatskaya M.A. (Russia)  
Dr Repin M.V. (JINR)  
Dr Repina L.A. (Russia)  
Mr Rinnert B. (Germany)  
Dr Rozhilo Ya. (Russia)  
Dr Rusinova G.G. (Russia)  
Dr Ryabokon N.I. (Belarus)

Dr Ryabova S. (Russia)  
Dr Ryapolova I.Yu. (Russia)  
Dr Rzakulieva A.M. (JINR)  
Prof. Saenko A.S. (Russia)  
Mrs Sakanyan E.S. (Russia)  
Prof. Schmitz-Feuerhake I. (Germany)  
Dr Schweizer F. (Germany)  
Prof. Sevankaev A.V. (Russia)  
Prof. Shevchenko V.A. (Russia)  
Dr Shmakova N.L. (JINR)  
Dr Shmeltzer Yu. (JINR)  
Dr Sipyagina A.E. (Russia)  
Prof. Sissakian A.N. (JINR)  
Prof. Sorochinskiy B.V. (Ukraine)  
Prof. Spitkovskiy D.M. (Russia)  
Dr Stanchik T. (JINR)  
Prof. Sukhodolets V.V. (Russia)  
Dr Suskov I.I. (Russia)  
Dr Timashev S.F. (Russia)  
Dr Timofeev A.N. (Russia)  
Dr Timoshenko G.N. (JINR)  
Dr Tsitsugina V.G. (Ukraine)  
Dr Tsvetnova O.B. (Russia)  
Prof. Tsyb A.F. (Russia)  
Dr Tsyb T.S. (Russia)  
Prof. Tyuryukanov A.N. (Russia)  
Dr Ulakoglu G. (Turkey)  
Prof. Urbanek A. (Poland)  
Prof. Usmanov P.D. (Tajikistan)  
Prof. Vakhtin Yu.B. (Russia)  
Dr Vartanyan R.G. (Russia)  
Dr Vasina Yu.I. (Russia)  
Prof. Verbenko V.N. (Russia)  
Dr Verner A.I. (Belarus)  
Prof. Vorobiev V.I. (Russia)  
Prof. Voronov V.V. (JINR)  
Dr Voskanyan K.Sh. (JINR)  
Prof. Yablokov A.V. (Russia)  
Dr Yakubovskiy S.M. (Belarus)  
Dr Yanush A.E. (Belarus)  
Prof. Yarilin A.A. (Russia)  
Prof. Yurttas B. (Turkey)  
Dr Yushkov P.I. (Russia)  
Prof. Zakharov I.K. (Russia)  
Prof. Zarubin O.L. (Ukraine)  
Prof. Zherikhin V.V. (Russia)  
Dr Zhouravleva G.A. (Russia)  
Mr Zhuravel D. (JINR)  
Dr Zyuzikov N.A. (JINR)

## Table of contents

### WELCOME ADDRESSES

<i>Krasavin E.A.</i> , Chief of DRRR, JINR (in Russian)	19
<i>Sissakian A.N.</i> , Vice-Director of JINR (in Russian)	20
<i>Sissakian A.N.</i> , Vice-Director of JINR	21
<i>Matsuura K.</i> , Director-General of UNESCO	22
<i>Petrov R.V.</i> , Vice-President of Russian Academy of Sciences (in Russian)	24
<i>Petrov R.V.</i> , Vice-President of Russian Academy of Sciences	26
<i>Rinnert B.</i> , Councillor, Head of the Science Section, German Embassy in Moscow	28
<i>Sarkisyan F.</i> , President of the National Academy of Sciences of Armenia (in Russian)	29
<i>Tsyb A.F.</i> , Director of Medical Radiological Science Center of Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk (in Russian)	30

### GENETICS

<i>Drake J.W.</i> Rates of spontaneous mutation: insights gained during the last decade	35
<i>Mitrofanov Yu.</i> Realisation and recovery of damaged chromosomes (in Russian)	46
<i>Spitkovsky D.M., Kuzmina I.V., Vejko N.N., Ermakov A.B., Ingel F.I., Makarenkov A.S., Pospelkova N.I., Salimov A.G., Talyzina T.A., Karpukhin A.V.</i> Space dynamics of chromosomes in eucaryote cell nuclei, readiness to repair of double-strand breaks of DNA and mutation process (in Russian)	54
<i>Belyakov O.V., Folkard M., Mothersill C., Prise K.M., Michael B.D.</i> Bystander effect and genomic instability. Challenging the classic paradigm of radiobiology	80
<i>Bogdanov Yu.F., Sosnikhina S.P., Smirnov V.G.</i> Phenogenetics of meiosis in rye, <i>Secale cereale</i> , and its application to human meiosis	91
<i>Zakharov I.K., Ivannikov A.V., Yurchenko N.N.</i> Mutational process and gene pool of natural populations of <i>Drosophila melanogaster</i>	100

## RADIOBIOLOGY

<i>Tsyb A.F., Ivanov V.K., Gorsky A.I., Rastopchin Eu.M., Maksoutov M.A., Chekin S.Yu., Pitkevich V.A., Vlasov O.K.</i>	
Radiation epidemiological studies in Russian National Medical and Dosimetric Registry with respect to Chernobyl accident: assessment of radiation risk of cancer and non-cancer diseases, 1986-1999	113
<i>Kiefer J.</i>	
Radiation biology: glory of the past – chances and challenges of the future	130
<i>Yarmonenko S.P.</i>	
Classicism and crisis in radiobiology (in Russian)	140
<i>Burlakova E.B.</i>	
Analysis of factors modifying the risk from low-dose irradiation	153
<i>Yarilin A.A.</i>	
Ionizing radiation and immune homeostasis (in Russian)	165
<i>Abel H., Erzgräber G.</i>	
Radiation risks and confusions	173
<i>Çotuk Ya.</i>	
Inherited sterility for control of Egyptian cotton leaf worm ( <i>Spodoptera littoralis</i> bois)	178
<i>Geraskin S.A., Dikarev V.G., Dikareva N.S., Evseeva T.I., Vasiliev D.V., Nesterov E.</i>	
Problem of evaluation of induced by low doses cytogenetic effects in plants (in Russian)	182
<i>Imanaka T., Koide H., Kobayashi K., Ebisawa T., Kawano S., Ogino K.</i>	
Radiological consequences of the JCO criticality accident in Tokai-mura, Japan	191
<i>Osipova L.P., Ponomareva A.V., Shcherbov B.L., Sukhorukov F.V., Strakhovenko V.D., Kutsenogij K.P.</i>	
Aftermath of radiation effect in population of tundra Nenets inhabitants, Purov region, YaNAD (in Russian)	200
<i>Schmitz-Feuerhake I., Dannheim B., Heimers A., Schröder H.</i>	
Chromosome aberration analysis in persons living in the vicinity of the Nuclear Power Plant Krümmel in Northern Germany	213
<i>Lavrenchuk G.I., Serkiz Ya.I., Dubchenko T.N., Ryapolova I.Yu.</i>	
Radiogenic effects of low dose radiation in offspring of irradiated cells (in Russian)	221
<i>Osipov A.N., Ivannik B.P., Ryabchenko N.I., Sypin V.D.</i>	
Single-strand DNA breaks and DNA-protein cross-links in thymocytes of mice induced by the combined action of Pb and $\gamma$ -radiation (in Russian)	233

## RADIOECOLOGY

<i>Desmet G.</i>	
Radioecology: trends and future in the light of societal changes	241
<i>Aarkrog A., Trapeznikov A.V., Molchanova I.V., Yushkov P.I., Karavaeva E.N., Pozolotina V.N., Polikarpov G.G., Dahlgaard H., Nielsen S.P.</i>	
Environmental radioactivity in the South Urals, 1990-1997. An international study supported by INTAS, EC and National funding	252
<i>Kutlakhmedov Yu.A., Korogodin V.I., Kutlakhmedova-Vishnyakova V., Yaskovets I.</i>	
Theory and Models of Radiocapacity of Ecosystems in Modern Radioecology (in Russian)	262
<i>Mamikhin S.V.</i>	
Forecasting of <sup>137</sup> Cs dynamics in forests (in Russian)	271
GENERAL BIOLOGY	
<i>Mednikov B.M.</i>	
N.Timofeeff-Ressovsky and axiomatics of theoretical biology (in Russian)	283
SELF-ORGANIZATION OF MATTER. BIOLOGICAL EVOLUTION	
<i>Chernavskij D.S., Chernavskaya N.M.</i>	
Generation of valuable information (in Russian)	297
<i>Guria G.Th.</i>	
The destiny of ideas by N.Timofeeff-Ressovsky on the universal role of the "principle of amplifier" in Nature (in Russian)	313
<i>Urbanek A.</i>	
Phenogenetics of Graptoloid colonies	326
<i>Zherikhin V.V.</i>	
The current state of the theory of phylocoenogenesis	337
<i>Inge-Vechtomov S.G.</i>	
On the principle of polyvariance of template processes (in Russian)	343
<i>Ratner V.A.</i>	
The limiting factors of organization of molecular genetic regulatory systems, "corridor" of evolution, and evolutionary acquisitions of wide usage (in Russian)	354
<i>Ratner V.A.</i>	
Self-reproduction of ensembles of macromolecules: comparative analysis of the problem (in Russian)	364
<i>Sukhodolets V.V.</i>	
The genetic theory of adaptive evolution	374
<i>Vakhtin Yu. B.</i>	
Evolution of endogenic egoistic elements in eucaryotes: consequences for cells, multicellular organisms, populations and species (in Russian)	380



<i>Altaisky M.V.</i>		
What can biology bestow on quantum mechanics?		386
RECOLLECTIONS. DOCUMENTS		
<i>Gräbener U.</i>		
Speech committed to the centenary of the birth of N.W. Timofeeff-Ressovsky (in Russian)		397
Speech committed to the centenary of the birth of N.W. Timofeeff-Ressovsky		401
<i>Lyapunova N.A., Ivanov V.I.</i>		
Nikolai Wladimirovich Timofeeff-Ressovsky (1900-1981). Short scientific biography (in Russian)		404
<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><i>Kulikov N.V.</i></span> , <i>Molchanova I.V., Karavaeva E.N.</i>		
N.W.Timofeeff-Ressovsky and radioecological research in the Urals (in Russian)		413
<i>Yablokov A.V.</i>		
About the Scholar (in Russian)		422
<i>Ganten D., Bielka H.</i>		
The scientific research of N.W. Timofeeff-Ressovsky in 1930-1945 and its tradition in Berlin-Buch		424
<i>Tsyb A.F.</i>		
N.W.Timofeeff-Ressovsky and his scientific school. Obninsk period of activities. (in Russian)		432
<i>Alexakhin R.M.</i>		
A few words about N.W.Timofeeff-Ressovsky – radioecologist (in Russian)		437
<i>Usmanov P.D.</i>		
N.W.Timofeeff-Ressovsky. East and West. (in Russian)		440
<i>Eleonsky V.M.</i>		
About an epigraph (in Russian)		451
<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;"><i>Tyuryukanov A.N.</i></span>		
About Nikolai Wladimirovich Timofeeff-Ressovsky (in Russian)		457
<i>Polikarpov G.G.</i>		
A sketch to the portrait of N.Timofeeff-Ressovsky (in Russian)		459
<i>Reformatskaya M.A.</i>		
A man not only from our century (in Russian)		466
<i>Avakian Ts.</i>		
An introduction to the letters (in Russian)		475
List of Persons Awarded with the Memorial N.W. Timofeeff-Ressovsky Medal		486
List of Participants		488
Table of contents		490

Научное издание

**Современные проблемы радиобиологии, радиэкологии и эволюции**

*Труды международной конференции*

**Modern Problems of Radiobiology, Radioecology and Evolution**

*Proceedings of the International Conference*

Д19-2001-5

Ответственная за подготовку сборника к печати *В.Л.Корогодина*

Редакторы: *Е.В.Калинникова, Е.И.Кравченко, А.Н.Шабашова*

ЛР № 020579 от 23.06.97

Получено 22.01.2001. Подписано в печать 20.07.2001

Формат 70×100/16. Бумага офсетная. Печать офсетная

Усл. печ. л. 42,3. Уч.-изд. л. 33,5. Тираж 500 экз. Заказ № 52790

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований  
141980, г. Дубна Московской области, ул. Жолио-Кюри, 6