

# ВЕЛИКАЯ СИЛА ДУХА

К 80-летию И. А. Рапопорта

**М**Ы БЫЛИ современниками уникального человека, легендарной личности — Иосифа Абрамовича Рапопорта, выдающегося ученого, автора одного из крупнейших генетических открытий — химического мутагенеза, человека высочайших моральных качеств и силы духа, замечательного гражданина своей страны.

Служение общечеловеческим ценностям для него всегда стояло на первом месте. Этому пассионарному настрою было подчинено все: интенсивнейшая творческая работа, героизм в Отечественной войне, борьба за генетику, создание нового научного направления, в котором он объединил усилия талантливых исследователей и селекционеров почти всех регионов нашей страны для получения новых высокопродуктивных сортов сельскохозяйственных культур. Человек редкого бескорыстия и гуманизма, помогавший всем и вся. Сверх меры скромный, он уклонялся от интервью, телепередач, предложений стать героем литературных опусов. Он не оставил ни дневников, ни мемуаров. Почти не сохранились крайне редкие его письма. И поэтому особенно ценны те немногие рукописи, где он сам рассказывает о событиях, участником которых он был.

И. А. Рапопорт родился 14 марта 1912 г. в Чернигове в семье фельдшера, после Октябрьской революции ставшего врачом. В 1914 г. семья переехала в Славянск, где он прошел начальное обучение, а среднюю школу окончил в 1927 г. в Чернигове, куда семья вернулась в начале 20-х годов. Уже в детстве у него обнаружили необыкновенные способности к языкам: в школе он изучал немецкий, в университете — английский и французский, после войны — шведский; кроме того, свободно читал на итальянском, испанском, славянских языках, на хинди. После окончания агрономической школы в Чернигове работал районным зоотехником в Куликовском районе Черниговской обл.

В 1930 г. он поступил на биологический факультет Ленинградского университета. Интересы определились сразу, и с пер-



**Иосиф Абрамович Рапопорт (14.III. 1912 — 31.XII. 1990)**  
Фото И. Б. Бавыкина

вого курса он начал самостоятельные опыты сначала на живых половых клетках млекопитающих (добывая материал на бойне), а затем переключился на изучение влияния химических веществ на развитие дрозофилы. На третьем и четвертом курсах он участвует в создании «Хрестоматии по эволюционному учению» (1934, изд. ЛГУ), составляет раздел «Генетика и эволюция» (80 страниц убористого текста) и переводит для этой книги статьи с немецкого и английского. Глубокое понимание проблем эволюции будет освещать все его последующие работы.

«Хрестоматия по эволюционному учению» вышла в свет под общей редакцией небезызвестного И. И. Презента. Всего через несколько лет они займут противо-

положные позиции в дискуссиях 1939 и 1948 гг., где Презент в качестве идеолога лысенковщины выступит как губитель отечественной генетики и культуры, а Рапопорт – как отважный и бескомпромиссный их защитник.

Уже ко времени окончания университета он составил для себя представление о том, как использовать химические соединения для изучения генетики развития дрозофилы и как вести поиск химических мутагенов.

После защиты дипломной работы «Анализ механизма нерасхождения хромосом» в 1935 г. он поступает в аспирантуру Института экспериментальной биологии к Н. К. Кольцову. Позднее он напишет: «Впервые я увидел и услышал Николая Константиновича в 1932 г. Кольцов приехал в Ленинград, в Лабораторию экспериментальной зоологии АН СССР, которой руководил академик Н. В. Насонов, и прочитал там лекцию о последних работах Института экспериментальной биологии. Я был тогда студентом Ленинградского университета, проходил в Лаборатории практикум по культуре тканей, а о Кольцове и его институте кое-что знал понаслышке. Слушал я лекцию, слушал дискуссию, которая затем завязалась. И, признаюсь, понял далеко не все, но Николай Константинович впечатление на меня произвел совершенно неизгладимое. Не только тем, что он и внешне был импозантен, и говорил красиво и мудро, а в первую очередь своей особой, чисто кольцовой цельностью биологической мысли, каких бы областей он ни касался – сравнительной ли эмбриологии, физиологии, цитологии, генетики, эволюционных проблем или физико-химических исследований. После этого я кинулся читать работы Кольцова и статьи, выходящие из стен его института, и когда на пятом курсе мне предстояло распределение, попросил А. П. Владимирского, заведывавшего в ЛГУ кафедрой генетики, рекомендовать меня, если это возможно, лаборантом в Кольцовский институт. Профессор Владимирский написал в Москву, и Николай Константинович ему ответил, что в Институте экспериментальной биологии как раз есть вакансия аспиранта в лабораторию профессора Н. П. Дубинина. Я обрадовался и поехал держать экзамен. (...) Знания всех поступавших по любому профилю Николай Константинович проверял непременно сам: полагалось в присутствии Кольцова за несколько часов написать пространное сочинение на заданную тему. (...) Когда мы уже начали было писать свои сочинения, Кольцов совсем нас удивил – он предложил

пользоваться книгами из институтской библиотеки, которая помещалась по соседству с комнатой, где мы экзаменовались. Николай Константинович пояснил при этом, что для научного работника очень важно пользоваться литературой, и он проверяет, насколько мы им владеем. Атмосфера экзамена была свободной и ровной, и все соискатели... были приняты»<sup>1</sup>.

Кандидатскую диссертацию под названием «Многочисленное линейное повторение участков хромосом и их эволюционное значение» Рапопорт защитил в 1939 г. Одновременно он продолжал изучать действие химических соединений на дрозофилу и выполнил ряд других оригинальных исследований.

Поначалу научная карьера молодого ученого складывалась удачно. После защиты он стал научным сотрудником Кольцовского института и незадолго до войны открыл радикальные различия в природе индукции химических мутаций и модификаций, т. е. наследственных изменений. Раздел, посвященный модификациям, оформленный в виде докторской диссертации под названием «Феногенетический анализ независимой и зависимой дифференцировки», был направлен в феврале 1941 г. в «Труды Института цитологии, гистологии и эмбриологии» и представлен к защите в Московском университете. Но защита не состоялась (не было необходимого числа членов совета), а 27 июня 1941 г. И. А. Рапопорт ушел на фронт добровольцем. До ноября 1941 г. он сражался на Крымском фронте, где был первый раз тяжело ранен; весь 1942 г. – на Кавказском фронте; в первом полугодии 1943 г. – прошел ускоренный курс в Военной академии им. М. В. Фрунзе в Москве и, кроме того, успел защитить докторскую диссертацию в МГУ. С июля 1943 г. командир батальона Рапопорт участвует в непрерывном наступлении в составе стрелковых и воздушно-десантной дивизий 2-го и 3-го Украинских фронтов на Украине, в Молдавии, Румынии, Венгрии, Австрии. Он был любим бойцами и имел славу героя. В конце 1944 г. Иосиф Абрамович был вновь тяжело ранен и потерял левый глаз. Не долечившись, он удрал из госпиталя и вернулся в свою часть. Одним из самых замечательных его подвигов стал прорыв во главе передового отряда через 350-тысячную вооруженную отступающую армию немцев в Австрии. В районе г. Амштеттен он первым соединился с пере-

<sup>1</sup> Рапопорт И. А. Кольцов, каким я его помню // Химия и жизнь. 1972. № 7. С. 34–35.



С боевыми товарищами: слева — гвардии-майор И. А. Рапопорт. Май 1945 г.

довыми подразделениями армии США. За свои подвиги И. А. Рапопорт был удостоен двух орденов Красного Знамени, ордена Суворова, трех орденов Отечественной войны, американского ордена Почетного легиона (Legion of Merit) и многих других наград.

Вернувшись в августе 1945 г. в институт, он все усилия сосредоточил на экспериментальном изучении мутагенов, обнаруженных им до войны. В 1946 г. вышло первое сообщение на эту тему в «Докладах АН СССР», закрепившее его приоритет в одном из крупнейших генетических открытий XX в. — химическом мутагенезе.

Но август 1948 г. круто изменил судьбу генетики и ее верных сынов. Иосиф Абрамович выступил на сессии ВАСХНИЛ в защиту генетики и дарвинизма и с беспредельным мужеством отказался отречься от своих убеждений, когда стало известно, что Лысенко поддержал Сталин. Это снискало Иосифу Абрамовичу славу героя и глубокое уважение лучшей части нашего общества. Такой поступок, немыслимый в политической атмосфере того времени, сыграл огромную роль в формировании мировоззрения у его



Специальный выпуск № 76 ежедневной красноармейской газеты «Красное знамя». Декабрь 1944 г.

более молодых современников, в том числе и у меня, и стал для многих путеводной звездой в науке и жизни в тяжелейшие годы нашей действительности. Далее о своей жизни И. А. Рапопорт рассказывает сам в публикуемой ниже статье об академике К. Н. Семенове, написанной им в 1989 г.

В 1979 г. И. А. Рапопорт был избран членом-корреспондентом АН СССР, в 1984 г. стал лауреатом Ленинской премии за цикл исследований «Явление химического мутагенеза и его генетическое исследование», авторский обзор которого вошел в предлагаемую вниманию читателей подборку материалов. В октябре 1990 г. ему было присуждено звание Героя Социалистического Труда «за сохранение и развитие генетики и селекции и подготовку высококвалифицированных кадров». 26 ноября он получил эту высокую награду, а ровно через месяц был сбит грузовиком и, получив ужасные травмы, в последний день 1990 г. ушел из жизни. Но осталась память об этом отважном и неутомимом генетике, беспредельно много сделавшем для науки и для своей страны.

# Академик Н. Н. Семенов и генетика

И. А. Рапопорт

**Р**АЗВИТИЕ генетики, как и квантовой физики, совпало с началом текущего столетия. В генетике оно ознаменовалось независимым переоткрытием закона расщепления, установленного Г. Менделем в 1865 г. и не оцененного его современниками. (...)

В нашей стране первая кафедра генетики появилась в Петроградском университете в 1918 г. Ее возглавил замечательный генетик Ю. А. Филипченко — глава выдающейся школы, понесшей, однако, огромный урон во время Великой Отечественной войны. В Москве возникли и быстро развивались генетические школы во главе с такими блестящими учеными, как Н. К. Колыцов, А. С. Серебровский, С. С. Четвериков и другие. Несмотря на большой творческий потенциал названных школ, а также киевской, харьковской, позже горьковской и некоторых других, они охватывали в целом несравненно меньше специалистов, чем в других странах, и были беднее аппаратурой. Если сейчас у нас есть ряд институтов генетики, то в те времена не было ни одного.

Подход генетики, сосредоточенной на открытии и анализе скачкообразных преобразований наследственности, мутационной изменчивости и собственного спектра митотических превращений, оказался новым в науках о живом. До этого основное направление биологических исследований было тесно связано с непрерывностью биологических преобразований и применением сравнительных подходов. Однако к началу 30-х годов генетика была принята всеми биологами страны, за исключением горстки сторонников ламаркизма... Но главная опасность для развития генетики возникла не отсюда, а со стороны лысенковской школы, вдохновленной и поддержанной Сталиным, но настолько антинаучной, что она оттолкнула и ламаркистов. Идейным очагом формирования лысенковского противостояния генетике была низкопробная статья Сталина, в которой он выразил горячее согласие с идеей наследования приобретенных признаков и поставил Дарвина ниже Ламарка... Как показал А. С. Серебровский, в статье Сталина

просто повторяется содержание популярных французских статей начала века, перенесенных некоторыми переводчиками в русские журналы, далекие от биологии. Имя автора позволило кое-кому смекнуть, как много можно выиграть, объявив себя сторонниками высказанных им взглядов. Произошло это в конце 20-х и начале 30-х годов.

Первый удар по генетике был нанесен так называемой дискуссией 1936 г., выросшей из этого источника, но моральная победа в ней осталась на стороне генетики, а организационная — на стороне Сталина, Лысенко и мичуринцев. В частности, большое давление было оказано на Н. И. Вавилова с целью смягчения убедительных аргументов, направленных против ламаркизма. Однако антигенетическая кампания началась раньше, с конца 20-х годов, но была тогда не столь массовой. Еще пуще она разгорелась в 1936—1939 гг., став более систематической и острой. 1939 год ознаменовался следующей дискуссией, в которой враждебный генетике фронт опирался на ряд руководящих философов (М. Б. Митина, П. Ф. Юдина и др.) и биологов (Б. А. Келлера). На этот раз перевес оказался на стороне Лысенко. Сейчас стало известно, что еще раньше Лысенко часто приглашался Сталиным на просмотр игровых и сельскохозяйственных фильмов, и они располагали временем для выработки общей точки зрения на генетику.

В 1940—1941 гг. антигенетическая деятельность, куда были вовлечены некоторые сотрудники ВАСХНИЛ, ряда НИИ сельского хозяйства, Министерства сельского хозяйства и областных его управлений, достигла самой высокой точки. Причины этого пика стали известны — именно на 1941 г. была назначена сессия ВАСХНИЛ, призванная закрыть генетику в нашей стране. Война сорвала это намерение.

К этому возвратились в 1948 г., когда ряды генетиков очень поредели вследствие гибели на войне многих специалистов — основного творческого ядра, и потеря или удаления к тому времени многих руководителей генетических лабораторий и кафедр в ходе проведенных репрессий. Ос-



С. Н. Н. Семеновым. 1982 г.  
Фото И. Б. Бавыкина

новную аудиторию сессии ВАСХНИЛ составил круг лиц, которым Лысенко обещал быстро продвинуть их на руководящие должности, сделать «генералами и адмиралами» (дословно). (...)

После общих антигенетических постановлений этой сессии наступил черед частных решений, и среди них — об уничтожении лаборатории генетики в Институте экспериментальной биологии, основанном Кольцовым. К тому времени название его изменилось, но лаборатория была не просто закрыта, а «упразднена» специальным постановлением, напечатанным в газетах.

Столкнувшись с необходимостью искать работу после отказа признать «ошибочность» генетических убеждений и «принятых мер», мне пришлось остановиться на геологии. Однако в ее учреждениях не удавалось долго оставаться ввиду помех. Энергичные проверки кадрового благополучия мешали удержаться на одном месте и вынуждали сменить значительное число лабораторий и экспедиций. Для генетики в этом главном творческом возрасте моим товарищам и мне не удалось ничего сделать в течение 10—12 лет. В конце 1957 г. бывший профессор Тимирязевской академии А. Р. Жебрak посоветовал мне обратиться к академику Н. Н. Семенову. Николай Николаевич принял меня необычайно доброжелательно дома, в своем кабинете. Завязался разговор о судьбе генетики и шансах на ее восстановление, об успехах, достигнутых за это время другими странами в этой области. В конце вечера Николай Николаевич вызвал Н. М. Эмануэля и спро-

сил, примет ли он меня к себе в отдел. Эмануэль ответил утвердительно.

Однако согласие Николая Николаевича принять меня в Институт химической физики (ИХФ) старшим научным сотрудником встретило существенные препятствия в связи с моим взысканием<sup>1</sup>. Упоминание об этом в анкете вызвало противодействие за пределами института. Николай Николаевич, рассказывая мне об этом, закончил: «Я буду преодолевать это сопротивление на еще более высоком уровне, но потребуются время, которое составило, насколько помню, восемь месяцев. В первой же беседе Николай Николаевич спросил, какой состав сотрудников желателен для развертывания исследований по генетике на новом месте работы. Я ответил: «Два рабочих места — для меня и одного лаборанта, который будет готовить питательную среду, разливать ее в пробирки и пр.» Такой ответ вызвал в дальнейшем упреки и шутки Николая Николаевича, объяснявшего: «В то время можно было еще построить для генетики особое помещение, а теперь нет». И все же длительный отрыв от экспериментальной и теоретической генетики, предшествующий опыту работы в большой лаборатории, без помощи лаборанта и неуверенность в том, как дальше пойдет исследование, лишили меня права просить о чем-то большем. Только личное содействие Семенова и замечательная атмосфера Института химической физики, поддержка Эмануэля и сотрудников его отдела помогли мне восстановить

<sup>1</sup> Осенью 1948 г. исключен из КПСС. (О. С.)

вкус к новым генетическим поискам в ряде направлений, а с ним и работоспособность. Заметное место в проводимых исследованиях заняли проблемы применения генетики в сельском хозяйстве. Обнадеживающие данные привели к некоторому росту нашего генетического коллектива. Николай Николаевич нередко спрашивал о проводимых работах и два раза беседовал со мной с 8 до 11 вечера, интересуясь, главным образом, генетической теорией и научным основанием внедренческих исследований.

В 1965 г. на дирекции был поставлен отчет группы химической генетики, при обсуждении которого члены дирекции остановились на уже развернутых тогда прикладных работах с участием большого числа селекционных учреждений для создания лучших сортов сельскохозяйственных культур при помощи химического мутагенеза. В то время мне казалось, что эти работы достоверней и проще вести в порядке устного уговора с партнерами, без всякого документального оформления. Это было подвергнуто осуждению, которое мне показалось основным в оценке моего отчета. Однако Николай Николаевич вдруг неожиданно предложил создать из нашей генетической группы новый отдел — химической генетики. Когда он поставил вопрос, из скольких и каких лабораторий он должен состоять, были названы три существующие лаборатории — общей теоретической генетики, химического мутагенеза растений и синтеза химических мутагенов. Позже к ним добавилась четвертая. (...)

В это время и впоследствии Николай Николаевич очень интересовался теоретическими основаниями генетической науки и размышлял на эту тему, неоднократно ставя некоторые вопросы. (...)

Особенно глубоко он переживал беды и трудности, постигшие сельское хозяйство в Подмоскowie, Поволжье, Сибири, которые посещал, руководствуясь при этом не слухами, а достоверным ознакомлением с состоянием дел. Он искал пути разработки и оказания научной помощи земледелию, одобрил начальный план внедрения мощных химических мутагенов, найденных мною в ИХФ и ранее в Институте экспериментальной биологии, в сельскохозяйственную и микробиологическую селекцию и спрашивал не раз мнение по отдельным вопросам у научных сотрудников — генетиков. Это внимание уделялось им нашей тематике в первую очередь потому, что он всячески старался мобилизовать средства,

способные помочь сельскому хозяйству, отдавая предпочтение солидно обоснованным и результативным методам. В частности, Николай Николаевич интересовался совершенно новыми селекционно выдающимися признаками, возникшими под действием химических мутагенов, и сроками создания сортов. Несколько раз он открывал конференции по химическому мутагенезу в селекции, с 1965 г. ежегодно проводившиеся в ИХФ, высказывая перед селекционерами собственное мнение об актуальных, по его мнению, сторонах генетико-селекционного процесса и его результативности.

Примерно на пятом году получения районированных сортов селекционерами с помощью химического мутагенеза Семенов спросил: «А по отношению ко всем в этом году районированным (стандартным) сортам, полученным, в основном, гибридизацией, мутантные сорта, возникшие под действием химических мутагенов, составляют ли уже 10 %?» Когда я признался, что меньше, он безнадежно махнул рукой и никогда больше этот вопрос не повторял. В действительности 10 %-ная часть районированных сортов, полученных под действием химических мутагенов, впервые была достигнута лишь в 1988 г., через 12 лет после получения этим путем первого районированного сорта.

Укор Николая Николаевича был очень чувствителен для меня и сотрудников и выражал его надежду на оказание быстрой и широкой помощи сельскому хозяйству, а это было нам с селекционерами недоступно прежде всего из-за длительности селекционного процесса. Сначала она составляла примерно 8—12 лет стационарного испытания и пять лет государственных сортоиспытаний. Позднее этот срок стал короче, так как мутантные сорта сдаются на испытания после шести-семи лет стационарного селекционного процесса, чему способствует достижение ранней генетической их однородности, а с другой стороны, время государственных сортоиспытаний сократилось до трех лет. Осталось ощущение, что, несмотря на последующие одобрения других немаловажных успехов химической мутагенной селекции, Николай Николаевич не освободился от испытанного разочарования. На наших усилиях болезненно отозвались потеря селекцией, использующей химический мутагенез, 16 лет — с 1948 по 1964 г. Если бы этого не было, ожидаемый Николаем Николаевичем выход мутаций был бы достигнут гораздо раньше.

К настоящему времени прошли и про-



**В аспирантуре. 1936 г.**

хотя государственные сортоиспытания всего 286 сортов, а районировано около 90 сортов различных культур, преимущественно зерновых<sup>1</sup>. С создателями наиболее выдающихся сортов зерновых (В. М. Шевцовым) и высокоолеинового подсолнечника (К. И. Солдатовым) Семенов беседовал лично.

Николай Николаевич поддержал наши стремления развернуть самостоятельную селекционную работу, в частности, для первоначальной отработки новых мутагенных подходов и направлений, и содействовал хлопотам по обузаведению необходимой для этого производственной базой в Немчиновке. Последнее очень помогло разработке метода фенотипической активации урожайности, так как на этой базе были проведены многие предварительные полевые разработки. Однако на пути внедрения встретились уже после кончины Семенова серьезные трудности, прежде легко им преодолеваемые. Он этого добивался со страстью, характерной для его отношения ко всем видам научной помощи народному хозяйству,

и благодаря высокому авторитету и доверию, которыми пользовался на различных государственных и политических уровнях. (...)

При Н. С. Хрущеве, как известно, Лысенко сначала впал в немилость, а затем восстановил свой авторитет; после этого начатые кое-где генетические исследования не могли уже воспрепятствовать господству ламаркистов, хотя не были закрыты. И вдруг на следующее утро после снятия Хрущева мне позвонили из Сельхозотдела ЦК и предложили написать статью о генетике и ее применениях в селекции сельскохозяйственных культур для газеты «Сельская жизнь». Я согласился, и вскоре для записи диктуемого текста приехала стенографистка. Николай Николаевич прочитал как первый, так и второй вариант статьи и внес свои поправки. Он предоставил для работы свой кабинет в Президиуме АН СССР... Однако рукопись статьи была затем разослана на рецензию, в том числе колеблющимся. После довольно долгого моего спора с ними ни одна из предлагаемых ими поправок не прошла. Через неделю после заказа статья была напечатана в «Сельской жизни» (22 октября 1964 г.). Объем статьи превышал газетную полосу.

Статья оказалась в какой-то степени отдаленным предвестником легализации генетики. После снятия Хрущева лысенковцы потеряли перевес, но и генетики его не достигли. Установилось нестойкое равновесие, поскольку в официальных кругах утверждали: «Почему генетикам надо доверять и помогать больше чем ламаркистам? Обе теории должны пользоваться равной поддержкой и развиваться параллельно. Кто прав, покажет время!» Такое решение вытекало из сохранения тогда на разных уровнях аппарата многих активных лысенковцев, занявших это положение с 1948 г.

Могу ошибиться, но примерно в 1962 или 1963 г. я был выдвинут Нобелевским комитетом кандидатом на одноименную премию. После этого меня вызвал заведующий Отделом науки ЦК КПСС, настаивавший на подаче мною заявления о снятии взыскания, наложенного после сессии ВАСХНИЛ. Только при этом условии его ведомство могло поддержать мнение Нобелевского комитета. По телефонным звонкам, раздававшимся во время этого разговора (с участием двух его заместителей), мне показалось, что он велся не без указания Хрущева. Несмотря на то, что настояния продолжались в течение полутора часов, я отказался менять что-либо в анкете. В положенное время соответствующая инстанция сообщила затем авторам письма, что считает представ-

<sup>1</sup> К 1991 г. районировано 116 сортов. (О. С.)

ление к Нобелевской премии преждевременным. Мне памятно и дорого, что Николай Николаевич вел со мной большой разговор, в частности и об этом, без тени досады на мое поведение.

Испытанное мною за годы работы в Институте химфизики основное ощущение связано с беспримерным размахом его научного творчества, легко оказываемой<sup>1</sup> очень многим научной поддержкой и помощью в подавляющем большинстве случаев. Авторитет Николая Николаевича был безграничен...

Мне посчастливилось в том, что до 1948 г. я прошел аспирантуру и с перерывом на войну семь лет работал в Кольцовском институте, традиции которого в значительной мере сохранились и после 1940 г., когда Кольцов был отстранен от руководства. В деятельности этого института на первом месте также стояли новые научные изыскания и в разное время выросли многочисленные выдающиеся ученики Кольцова, взявшие на себя руководство многими кафедрами биофака МГУ. В институте господствовала атмосфера доброжелательности, соединенная с научной дисциплиной. В нем работали всего 60 ученых с небольшим, достойным всяческих похвал вспомогательным персоналом. Все это безвозвратно исчезло после 1948 г.

Мне посчастливилось найти во втором приютившем меня научном учреждении —

ИХФ — немалое родство по духу с исчезнувшим безвозвратно Кольцовским институтом. Огромный и необыкновенно интеллектуальный его коллектив был достоин своего творца — академика Н. Н. Семенова. (...),

Естественный запрет, наложенный ранее в ИХФ, как и в других химических институтах, на включение в его состав научных подразделений нехимического профиля, был снят в отношении генетики, мне кажется, потому, что последняя долго находилась в положении преследуемой. В такой обстановке не было надежды на быстрое восстановление ее деятельности, и научные исследования ряда разрозненных небольших групп генетиков могли спасти положение. Когда первые генетики были приняты в состав института, у них не было шансов найти работу в каком-либо другом месте. Скорее всего, это было одним из побудительных мотивов в допущенном Николаем Николаевичем исключении. В то же время в его и без того необычайно широких научных интересах нашлось некоторое место для генетических закономерностей. (...)

С преклонением и благодарностью вспоминая обо всем сделанном для них Николаем Николаевичем, генетики ИХФ всегда будут стараться, чтобы их работы ни в чем не уступали экспериментальным и теоретическим достижениям его института в других направлениях.

## Явление химического мутагенеза и его генетическое изучение

(авторский обзор)<sup>1</sup>

И. А. Рапопорт

**В** ИССЛЕДОВАНИЯХ, проведенных автором в 1940—1982 гг. (исключая 1941—1945 гг. и 1948—1958 гг.), на всех уровнях организации генома (на бактериях, животных и растениях) показана возможность эффективного экспериментального вмешательства в наследственную изменчивость с помощью генетически активных соединений — химических мутагенов. Изучено свыше 300 различных химиче-

ских мутагенов. Открыты супермутагены, повышающие частоту мутаций в тысячи и десятки тысяч раз. Открытие химического мутагенеза позволило установить ряд неизвестных ранее закономерностей наследственной изменчивости и генетического строения.

В изучении химического мутагенеза использована противоположность механизмов модификаций и мутаций. Исследован модификационный эффект органических и неорганических соединений. Полученные результаты позволили исключить из мутационных поисков неорганические вещества и ор-

<sup>1</sup> Обзор сделан по опубликованным в периодической печати работам. Полная библиография трудов И. А. Рапопорта выйдет в 1992 г. в серии «Библиография выдающихся ученых» издательства «Наука».



панические соединения с дипольным моментом выше 4.

Мутационные исследования велись среди органических веществ, с начальной ориентацией на реакционно активные, вызывающие превращение антигенов в анатоксины, метилирующие ферментативные белки, взаимодействующие с азотистыми основаниями, антисептики и т. п. (с дипольным моментом 1,3—3,5).

Основным объектом опытов была дрозофила (*Drosophila melanogaster*), представитель нуклеопротеинового генетического строения. (...)

Выявлено большое число супермутагенов с действием на два — пять порядков выше уровня спонтанных мутаций или с уникальными качествами. К ним относятся N-нитрозометилуретан, N-нитрозометилмочевина, многие их гомологи и замещенные; этиленимин; диметилсульфат, диэтилсульфат; diazometan и его производные; diazoetan; дихлорэтилфосфористая кислота; 1,4-бис(диазоацетил)бутан; 1,6-бис(диазоацетил)гексан; N-нитрозометоксиметиламин; пиперидинокарбинол; пара-нитроацетофенилен-трифенилфосфин; окись этилена, окись пропилена; 1,2-дихлорэтан, кетен; зарин, зоман, табун; двойные соли diazosоединений.

К числу сильных и умеренных мутагенов относятся формальдегид, непредельные альдегиды, дикетон; diazoпропилфторфосфат; эфиры карбаминовой кислоты; глицидный эфир, эпихлоргидрин, этиленгликоль, пропиленгликоль; диэтилфторборат; цитронеллаль; бульбокапнин.

Открыта мутагенная активность лекарственных препаратов, в частности уротропина (гексаметилентетрамина), амфторопина, гельмитина.

Максимумы мутагенной активности обнаружили N-нитрозометил- и N-нитрозозтилмочевина, для которых характерна высокая жизнеспособность обработанного ими материала. (...)

Для нитрозометоксиметиламина, не образующего diazometana в щелочных условиях, доказано прямое (без медиатора) мутагенное действие нитрозосодержащих соединений.

Правило прямого действия мутагенов применимо в широком масштабе, но есть и отдельные исключения из него, например действие формальдегида, Господствующая закономерность прямого действия мутагенов поддерживается их активным беспороговым взаимодействием. Мутации возникают, начиная с самых низких доз.

Установлена важная закономерность

отторжения нуклеотидов, которые после реакции с мутагеном переходят в замещенную форму. Налицо несовместимость замещенных нуклеотидов с нормальными. Она проверена на всех найденных мутагенах. Тем не менее химические мутагены, тесно взаимодействуя с внутригенными единицами, никогда не становятся частью генов. Это относится и к радикалам, непосредственно вызвавшим структурные отклонения. Удаление видоизмененных нуклеотидов происходит, несмотря на парноэлектронные связи между измененным и соседними нормальными нуклеотидами. После отторжения, как правило, восстанавливается цельность генетической структуры, но иногда образуется свободные вакансии, занимаемые химическими нуклеотидами, переходящими при этом в генетическое состояние.

Нитрозоалкилмочевины, диалкилсульфаты, пара-нитроацетофенилен-трифенилфосфин, 1,2-дихлорэтан были более активны в газовой фазе, чем в водном растворе.

При исследовании мутагенного действия diazometana впервые описан механизм алкилирования при действии химических мутагенов (к настоящему времени эта закономерность, прошедшая много экспериментальных испытаний, общепризнана). Алкилирование — наиболее эффективная реакция химических мутагенов, но она протекает не в отдельности, а на фоне других предпосылок мутагенной активности. (...) Помимо алкилирования, в химическом мутагене действие реакции ацетилирования, конденсации, фосфорилирования и др.

На примере формальдегида показана общая избирательность, неизвестная для радиационных мутагенов. К действию формальдегида чувствительны личинки и совершенно нечувствительны взрослые самцы дрозофилы. Не менее глубокая избирательность характерна для 1,2-дихлорэтана и diazoуксусной кислоты. Они действуют на зрелые половые клетки сильнее, чем на гаметы, хотя у подавляющего большинства мутагенов распространено обратное неравенство. Дихлорэтан гораздо чаще вызывает мутации у самок, чем у самцов.

Установлено различие в эффективности мутационного воздействия формальдегида в водном растворе и формальдегида, образуемого из пиперидинкарбинола. В газовой фазе формальдегид отличается слабой мутагенной активностью, а пиперидинкарбинол в таких же условиях очень эффективен.

Обнаружена избирательность мутагенной активности пяти двойных солей диа-

зосоединений, действующих на РНК гены и не влияющих, или почти не влияющих, на нуклеопротеиновые гены.

Мутагенная деятельность зарина, зомана и табуна — боевых отравляющих веществ — показывает, что их применение угрожает потомству всех соприкоснувшихся с ними.

При сравнении частоты фрагментации хромосом у дрозофилы и у ряда растений установлен перевес чувствительности к действию мутагенов у растений. Это показывает радикальные расхождения во влиянии мутагенов в пределах нуклеопротеинового строения и дает пример генетической дивергенции в последнем.

Были изучены химические производные почти всех названных мутагенов, но более сильные мутагенные формы удаётся получить крайне редко, а когда они возникают, то обычно отличаются высокой токсичностью или дополнительной индукцией хромосомных нарушений. Химические преобразования мутагена, как правило, сопровождаются падением активности; например, алкилэтиленимины по мутагенной активности слабее незамещенного этиленимина. Подавляющее большинство нитрозосодержащих мутагенов распадается в щелочных условиях с образованием другого мутагена — diazometana или иных diazoalkanov. Эти родственные мутагенные формы не сопоставимы по количественным показателям. Своеобразие мутагенных производных состоит в том, что при совмещении в одном веществе двух независимых соединений его, мутагенная активность не превышает активности более сильного из них.

Изучение мутагенной активности в гомологических рядах мутагенов обнаружило интересные закономерности. Часть мутагенов представлена лишь первыми номерами соответствующего гомологического ряда. У самых сильных мутагенов (нитрозоалкилмочевины), как правило, активность сохраняется даже у очень высоких номеров, но с ростом алкильного радикала она снижается. Однако есть супермутагены, деятельность которых в гомологическом ряду ограничена двумя первыми номерами — таковы диалкилсульфаты. Между тем у родственных им алкилалкансульфонатов активны даже самые высокие номера гомологического ряда. Различие обусловлено, по-видимому, тем, что алкилалкансульфонаты — моноалкильные соединения, и поэтому их активность в гомологическом ряду не блокируется так рано, как это наблюдается у родственных им диалкильных соединений, у которых участвует лишь одна из двух ал-

кильных групп. При наличии в мутагене нескольких полярных радикалов максимум мутагенного эффекта может совпасть не с первым, а со вторым номером гомологического ряда. Так ведет себя гомологический ряд эфиров карбаминовой кислоты. В некоторых гомологических рядах мутагенов активность пяти-семи номеров незначительно отклоняется от монотонного падения или даже восстанавливается, вероятно, в связи с переменной конфигурацией. Радикальное отличие от гомологических закономерностей наблюдается для бифункциональных бис-диазоацетилалканов. В их гомологическом ряду мутагенная активность растет постепенно от первого до четвертого номеров, что обусловлено, вероятно, независимым вкладом каждой из diazoalkanovых групп с ростом номеров гомологического ряда.

Падение мутагенной активности по мере увеличения алкильных радикалов вызвано растущими стерическими помехами. В отличие от замещений, в которых участвуют преимущественно полярные радикалы, изменение мутагенной активности в гомологических рядах несравненно равномернее, что объясняется неполярностью алкильных групп.

Установлена общая закономерность мутационных процессов — химические мутагены действуют на нуклеопротеиновые, ДНК-, РНК-гены, что доказывает единство строения генетического аппарата. Среди всех мутагенов лишь 1,4-бис(диазоацетил)бутан не реагирует с частью РНК-геномов актиноциетов. Но это не противоречит единству генетических форм.

Совокупность полученных данных показывает несостоятельность концепции рентгено- и радиомиметизма, распространенной, главным образом, в радиационной медицине на действие химических мутагенов. Оригинальность влияния химических мутагенов очевидна из огромных количественных различий (два-три порядка) выхода мутаций по сравнению с действием физических мутагенов. Химические мутагены открыли не только совершенно новые мутационные механизмы, но и образцы неизвестной ранее кинетики. Достаточно сказать, что для бис-диазоалканов и близких им соединений характерно линейное нарастание кривой действия по сравнению с радиационными мутагенами, у которых сравнительно короткий линейный отрезок постепенно переходит в плато, а потом спадает. В спектрах химических мутагенов поражает специфичность, отсутствующая в спектрах радиационных мутагенов. Химические мутагены создают

неизвестные ранее признаки, что также не присуще радиационным мутагенам. При влиянии химических мутагенов обнаруживаются совсем другие уровни изменений, и число ступеней мутагенного преобразования несравненно больше. Длительность мутагенного перехода в этом случае в тысячи раз выше, чем при радиационном мутагенезе.

Исследование действия различных химических мутагенов привело к открытию неизвестных ранее явлений. Так, у некоторых химических мутагенов обнаружены модификационные эффекты. Например, бульбокапнин вызывает у дрозофилы переход от осевой симметрии к асимметрии. Как оказалось, морфологическая асимметрия обусловлена оптической асимметрией этого алкалоида. Сходную асимметрию вызывает еще несколько алкалоидов, а также пара-фенилендиамид, пара-аминофенол, хинон и гидрохинон, участвующие в образовании оптически активных глюкозидов. Но огромное большинство оптически активных соединений не приводят к таким последствиям.

Была разработана оправдавшая себя теория стимуляционного действия химических мутагенов. Открыто явление реактивации ферментов, предварительно денатурированных высокими дозами  $\gamma$ -излучения. Установлена способность N-нитрозоалкилмочевин экранировать гены от действия ультрафиолетовой радиации. Выявлено отклонение от закона расщепления Менделя при обработке растений супермутагенами. Гомозиготные мутанты проявлялись с частотой 3—10 % во втором поколении без расщепления. Анализ показал, что причина отклонения — одновременная индукция мутаций и межхроматидного перекреста.

В одной из работ отмечена перспективность этиленimina как потенциального онколитика. Многочисленные синтезы завершились успехом. Целесообразность анализа замещенных мутагенов на противоопухолевую активность подчеркнута в ряде других работ.

Исследованы связи между токсикологией и генетикой. Токсико-генетика пред-

полагает прямое использование генетических методов в решении чисто токсикологических проблем.

Химические мутагены нашли широкое применение в разных областях. (...)

В селекции продуцентов промышленного микробиологического синтеза получены авторские свидетельства, значительная часть которых относится к ранее использованным или ныне применяемым в промышленности штаммам, что дает ежегодно крупный экономический эффект.

С помощью химических мутагенов различных сельскохозяйственных культур выведены 45 районированных сортов<sup>2</sup>, а еще около 100 проходят государственные испытания. Не менее 30 % районированных сортов отмечены новыми ценными селекционными признаками.

В индуцированных мутациях, усиливающих общий и полезный выход естественного отбора, объектами опытов служит ил промышленных очистных сооружений. Эффективность очистки в них выше в два-четыре раза, а в аэротенках после четырех-шести повторных обработок — в 30—50 раз.

В экспериментальных исследованиях на растениях (особенно в лесоводстве) и животных используются генетически активные вещества, вызывающие заметный, а порой крупный подъем продуктивности. Резко повышена укореняемость деревьев.

Несколько мутагенов послужили источником создания эффективных онколитиков. На их основе в нашей стране и за рубежом получено 10—15 клинических лечебных препаратов; в исследованиях с соавторами открыто противоопухолевое действие нитрозометилмочевины.

В целях защиты окружающей среды проводится проверка на мутагенную активность многих лекарственных и промышленных препаратов и консервантов.

Вступительная статья и подготовка к публикации О. Г. Строевой

<sup>2</sup> К 1991 г.— 116 районированных сортов. (О. С.)