

УСПЕХИ ФИЗИЧЕСКИХ НАУКФИЗИКА НАШИХ ДНЕЙ

[53 + 57] (023)

ФИЗИКА И БИОЛОГИЯ

С. Е. Бреслер

Когда физик обращается впервые к биологическим структурам и биологическим процессам, они ему представляются безнадежно сложными и запутанными. Но это — иллюзия. Достаточно сравнить ситуации в биологии 10—20 лет назад и сейчас, чтобы увидеть плоды феноменального прогресса. Проблемы, казавшиеся неразрешимыми, перешли в разряд школьных трюизмов. Применение арсенала физических приборов и методов, а главное — физических идей позволяет поставить и решить любую естественнонаучную проблему. Сомнения в том, что физические законы вполне применимы к живой материи, высказывавшиеся такими замечательными физиками, как Шрёдингер и Бор, не оправдались. Все биологические молекулы и биологические процессы полностью подчиняются законам квантовой механики и статистики.

Я останавлиюсь лишь очень кратко на уже пройденном этапе биофизики — создании молекулярной биологии в течение последних 20 лет. Эта область так детально рассматривается в популярных журналах и даже в газетах, что я коснусь ее лишь кратко, а сосредоточу внимание на задачах нерешенных, на задачах ближайшего будущего. Таких фундаментальных проблем в области биологии сейчас три. Во-первых, сюда относится проблема морфогенеза, т. е. образования надмолекулярных структур, клеточных органелл, мембран из различных классов молекул, проблема их структуры и функции. Во-вторых, это — проблема дифференцировки и развития эмбриона сложного организма — так называемого онтогенеза. В-третьих, это — проблемы нейробиологии — механизм работы нервной системы и декодирование нейробиологического кода и, как конечная цель, познание механизма работы человеческого сознания.

Все эти три проблемы очень далеки от своего решения. Тем не менее идеи и методы физики все более успешно и эффективно применяются и к ним. Поэтому представляет интерес взглянуть на состояние дел «с птичьего полета» и по крайней мере попытаться сформулировать важнейшие задачи. Я оговорюсь, что не буду делать различий в дальнейшем между физикой и химией, считая последнюю просто отделом молекулярной физики. Нет сомнений в том, что все химические явления могут быть поняты и истолкованы с помощью уравнения Шрёдингера. Эмпирическое решение многих вопросов является более экономным, чем расчетное, только из-за технических, т. е. вычислительных трудностей. Никаких принципиальных ограничений здесь нет. Это хорошо видно сейчас, когда применение ЭВМ сделало возможным рассчитывать свойства сложных многоэлектронных молекул. Поэтому, когда я буду говорить «физика», это будет означать «физика и ее химические приложения».

После этих предварительных замечаний приступим к делу и остановимся сначала на прошедшем этапе. Известно, что биология сильно отстала в своем развитии от точных наук. Так, физика стала экспериментальной наукой еще в древности, а биология осталась почти исключительно наблюдательной наукой вплоть до XVIII—XIX веков. Даже такие основоположники биологической науки, как Дарвин и Мечников, были исключительно наблюдателями, а не экспериментаторами.

Два раздела биологии раньше других стали прибегать к эксперименту и к измерению. Это прежде всего генетика. Точному статистическому эксперименту и количественным выводам из него было положено начало Менделем, а затем целой плеядой генетиков — Морганом, Вейсманом, Стёртевантом и др. Вместе с тем биохимия развивалась как раздел химии. Начиная с Лавуазье, Буссенго, Либиха и Эмиля Фишера было положено начало количественному изучению баланса различных веществ в живых организмах и их состава. Отсюда возникли количественные законы. Биохимия, как и генетика, опережала биологию в целом. Неудивительно, что именно на границе генетики и биохимии возникли те проблемы, которые были атакованы физикой во всеоружии идей и экспериментальных средств, созданных научно-технической революцией первой половины нашего века.

Как сформулировать главную проблему или проблемы, решавшиеся до сих пор молекулярной биологией? Их можно перечислить следующим образом: биополимеры, т. е. белки и нуклеиновые кислоты, их структура и функция, а также механизм наследственности и изменчивости в живой природе¹. Мы видим методологию физики уже в самой постановке проблемы. Физика идет от строения вещества, от структуры молекул двух важнейших типов, составляющих живые тела, — белков и нуклеиновых кислот. Казавшиеся безнадежно сложными еще 30 лет назад, они были поняты и изучены во всех подробностях за исторически ничтожный срок в 15 лет, благодаря применению рентгеноструктурного анализа, спектроскопии, радиоспектроскопии, электронной микроскопии, изотопных методов, а главное — идей современной молекулярной физики, статистики, квантовой механики.

Понимание структуры биологических молекул немедленно привело к расшифровке их функций. В 1953 г. в знаменитой работе Уотсона и Кри-

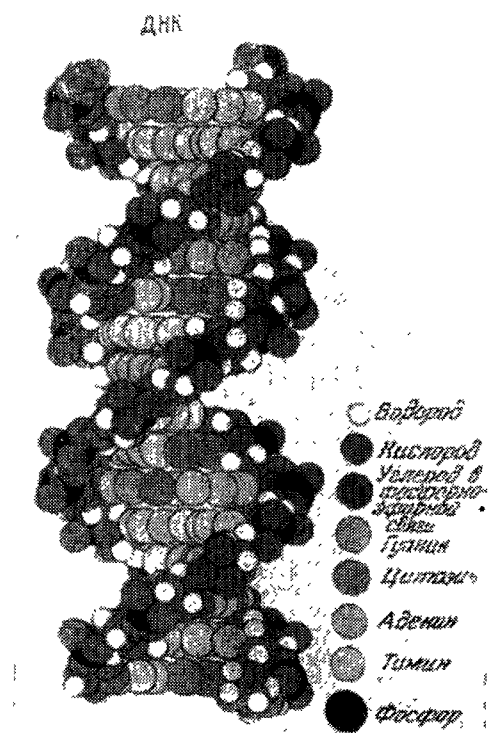


Рис. 1. Молекулярная модель двойной спирали Уотсона — Крика.

Внутренняя полость спирали заполнена боковыми группами — пуриновыми и пиримидиновыми основаниями. (Модель построена на основе рентгеноструктурных данных.)

ка была дана теория структуры нуклеиновых кислот. Оказалось, что ДНК — это полимер, цепи которого образуют двухзаходную спираль, навитую на цилиндр диаметром 15 \AA (рис. 1). Полимерные цепи состоят попеременно из молекул сахара и фосфорной кислоты. Сбоку к цепям

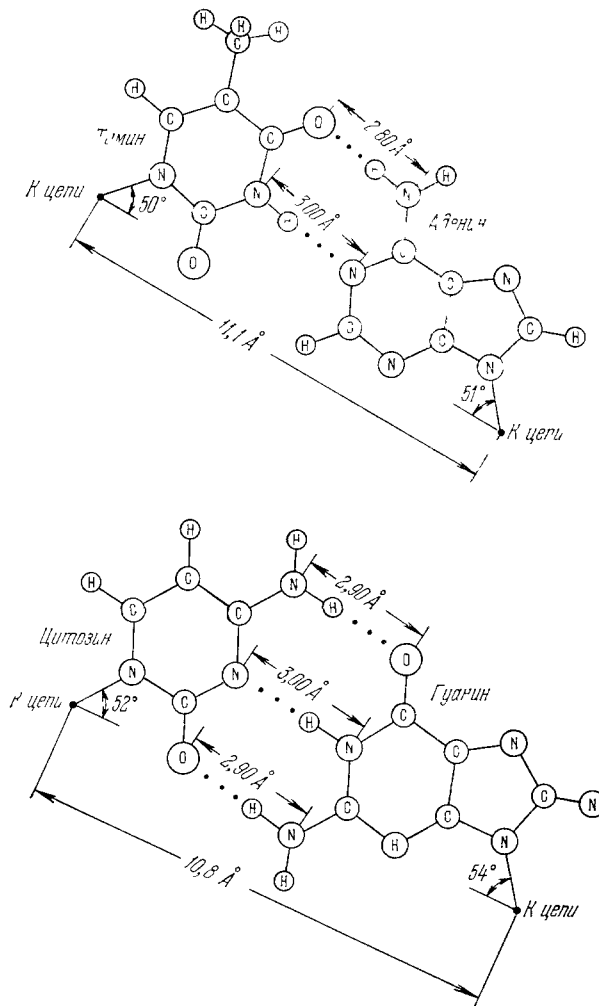


Рис. 2. Комплементарность боковых групп (схемы спаривания оснований).

присоединены так называемые азотистые основания — аденин, гуанин, тимин, цитозин. Они заполняют всю внутреннюю полость цилиндра подобно стопке монет.

Самое важное в этой структуре — точное соответствие боковых групп в обеих противолежащих цепях. Против аденина всегда тимин, против гуанина — цитозин. Дело в том, что это единственная комбинация, позволяющая образовать водородные связи между обеими цепями (рис. 2). Отсюда — принцип Уотсона — Крика, принцип дополнительности, или комплементарности. Одна из двух цепей полностью обуславливает вторую, комплементарную. Когда цепи расходятся, на освободившихся азотистых основаниях сорбируются молекулы с точным соблюдением принципа Уотсона — Крика, на тимине — аденин, на гуанине —

цитозин. Когда мономеры соединяются в цепи, из одной двухзаходной цепи получаются две абсолютно идентичные цепи (рис. 3). Сама структура ДНК содержит в себе принцип редупликации, т. е. передачи наследуемых свойств от материнской клетки к дочерней.

Далее было показано существование генетического кода, связывающего линейную последовательность нуклеотидов в нуклеиновой кислоте и линейную последовательность аминокислот в цепи белка. Известно, что незаменимых аминокислот 20, а нуклеотидов 4. Здесь приблизительно такая же ситуация, как при написании букв алфавита с помощью азбуки Морзе. Последняя пользуется двумя знаками — точкой и тире. Поэтому

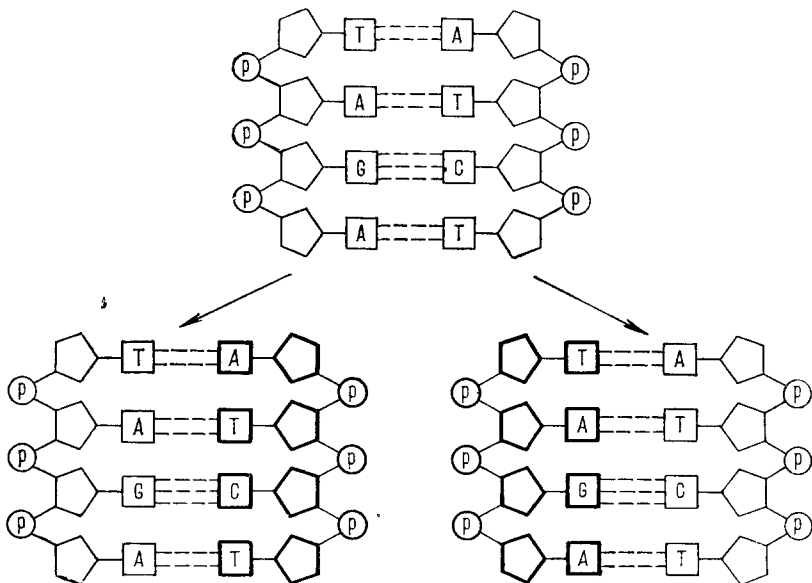


Рис. 3. Схема полуконсервативной редупликации ДНК.

для представления 32 букв необходимы последовательности из нескольких знаков азбуки Морзе. Это будет кодовое число. Генетический код имеет кодовое число 3. Из четырех нуклеотидов можно составить 64 тройки кодонов, представляющих 20 аминокислот. Установлено, что код — вырожденный, т. е. несколько кодонов относятся к одной аминокислоте.

Сами по себе процессы синтеза нуклеиновой кислоты и синтеза белка дают нам примеры матричных синтезов. Существует матрица (как в книгопечатании), которая навязывает совершенно строго детерминированное чередование нуклеотидов в случае нуклеиновых кислот и аминокислот в случае белков. При матричном синтезе происходит набор одной полимерной цепи на другой. В случае нуклеиновых кислот набираются нуклеотиды на полинуклеотидной цепочке. Молекулярные силы, управляющие этим процессом, — водородные связи между основаниями — аденином и тимином, гуанином и цитозином.

В случае синтеза белка набираются аминокислоты на полинуклеотидной матрице. Это осуществляется с помощью промежуточных звеньев маленьких полимеров — транспортных РНК. Каждая транспортная РНК присоединяет к себе свою аминокислоту, а в середине ее цепочки, образующей складку, находится тройка нуклеотидов — так называемый антикодон. Этот антикодон присоединяется к комплементарной тройке нуклеотидов на матрице — к так называемому кодону (рис. 4). Так и про-

исходит шаг за шагом набор аминокислот в белковой цепи. Информация о строении белка запечатлена в полинуклеотидной цепи с чередующимися кодонами. Молекулярные силы, определяющие работу матрицы и в этом случае водородные связи между основаниями. Принцип Уотсона — Крика — вот тот универсальный закон, согласно которому происходит взаимодействие нуклеотидов, на котором основаны все известные матричные синтезы в биологии.

Далее оказалось, что изменчивость организмов, т. е. природа мутаций, легко объясняется. Это — химические модификации ДНК, возникающие под действием излучений и химических мутагенов. А спонтанные мутации, которые являются движущей силой эволюции, — это попросту

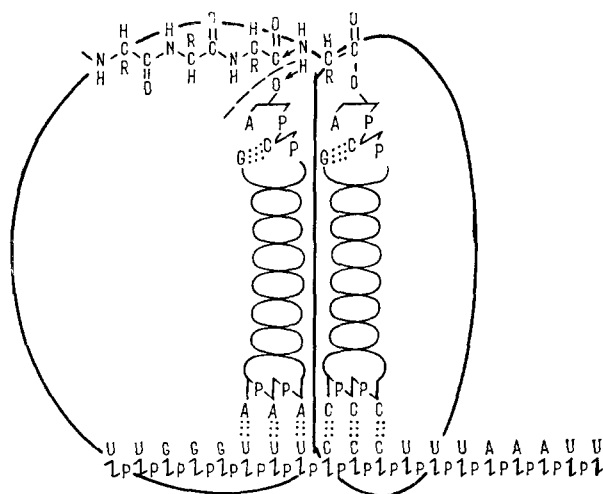


Рис. 4. Схема промежуточного этапа в синтезе белка.

В обеих субъединицах рибосомы видны места, в которых находятся две молекулы транспортной РНК, частично спирализованные. У обеих молекул снизу показаны тройки — антикодоны, соединяющиеся водородными связями с комплементарными тройками, кодонами, на цепочке матричной РНК. Сверху левая тРНК несет на своем конце часть (незавершенную) белковой цепи, правая тРНК несет очередную аминокислоту, которая отобрана в соответствии с антикодоном ССС. Каждой аминокислоте соответствует своя специфическая транспортная РНК, которая осуществляет набор аминокислот. Следующим шагом будет химическая реакция очередной аминокислоты с пептидной цепью; левая тРНК освободится и уйдет в раствор, а правая с подвешенной к ней цепью белка продвинется на один шаг (на один триплет) справа налево. Затем соберется из раствора очередная тРНК, несущая следующую аминокислоту, и т. д.

случайные ошибки, «тепловые шумы» при копировании ДНК. Таким образом, основная функция нуклеиновых кислот — перенос генетической информации от ядра к синтезируемым в цитоплазме белкам — была выяснена до конца.

Что касается функций белков, а главная из них — это каталитическая или ферментативная, то степень выясненности здесь меньше, чем в случае нуклеиновых кислот, хотя основные принципы удалось понять на основе понимания функционирования немногих, лучше всего изученных белков — гемоглобина и рибонуклеазы. Овладение ферментами обещает в будущем настоящий переворот в химической технологии.

Венцом познания белков и нуклеиновых кислот явился их полный лабораторный синтез. Для синтеза белков была создана специальная автоматическая машина — это хорошо олицетворяет XX век в науке. Синтез простейших генов также был осуществлен совместно методами органической химии и биохимии. В области ферментов впервые удался синтез искусственного, т. е. модельного, полимера, ускоряющего химическую реакцию на 10—12 порядков, т. е. подобно белку.

Таким образом, в этой области науки был совершен гигантский рывок. В нем огромное, решающее значение имели представители физики. Назову лишь некоторые имена. В структурном анализе белков первое слово было за Брэггом и его ближайшими учениками Перуцом и Кэндрию, а также за Полингом и Берналом. Вся эта группа выдающихся физиков заложила фундамент структурного анализа белка. В структурном анализе и в изучении функций нуклеиновых кислот решающую роль сыграли другие физики — Крик и Уилкинс, а также Дельбрюк, Бензер, Бреннер, Стент и Герен. Наконец, первая четкая постановка проблемы генетического кода принадлежала Гамову. Нельзя не упомянуть также Шрёдингера, чья во многом пророческая книга «Что такое жизнь с точки зрения физики», написанная еще в 1944 г., дала первый импульс, возбудив интерес многих выдающихся физиков к проблемам биологии, в частности — генетики.

Спрашивается: какова сейчас ситуация в молекулярной биологии после столь блистательных успехов? Мне не хотелось бы создавать впечатление, что в ней все уже сделано и завершено. Нет, молекулярная биология еще далеко не завершена. В ней осталось много интересных деталей для разработки, в частности и в особенности — вопросов, обещающих много для практики, для удовлетворения человеческих потребностей.

Можно сравнивать положение в этой области науки с положением в физике твердого тела. Каждый физик знает, что в принципе все явления в твердом теле могут быть поняты и рассчитаны с помощью уравнений квантовой механики и статистики. Никто не думает, что в этой области можно ждать переворота, по количеству интересных деталей, нуждающихся в исследовании, и количество разнообразных возможностей для приложений пока неисчерпаемо. Поэтому этой областью физики охотно занимаются многие отличные работники. Подобная же ситуация сейчас в молекулярной биологии и молекулярной генетике. Нужно еще понять во всех деталях процессы мутагенеза и рекомбинации, они исключительно важны для практики. Нужно понять до конца ферменты и научиться их моделировать, в частности для целей практики. Возникла новая интереснейшая область, которую называли «генной инженерией». Поскольку гены можно по желанию синтезировать в пробирке или извлекать из хромосом живых организмов (в лабораториях уже сейчас имеют дело с целым рядом «чистых генов» в весомах количествах), возникает задача их введения в хромосомы клеток бактерий, растений и животных с тем, чтобы их приживить там и заставить передавать клеткам так называемую экзогенную, т. е. чужеродную, информацию. Решение этой задачи может позволить решить фантастические по своему масштабу экономические проблемы.

Приведу лишь несколько примеров. Известно, что у некоторых бактерий имеются гены, кодирующие образование фермента нитрогеназы, способствующего связыванию азота воздуха. Эти бактерии обходятся без солей аммиака или азотной кислоты. Было показано недавно, что эти гены могут быть перенесены в клетки бактерий других видов, не способных связывать молекулярный азот. В итоге соответствующие клетки приобретают гены нитрогеназы и их хромосомный аппарат оказывается направленно измененным. Конечно, этот эксперимент — модельный. Но представим себе, что нам удалось внедрить гены нитрогеназы в пшеницу, хлопок, картофель. Мы получим растения, способные жить без азотных удобрений, т. е. сэкономим целую огромную отрасль промышленности, необходимость в которой отпадет.

Возьмем задачу попроще. Некоторые белки нам приходится непрерывно производить для того, чтобы восполнить дефекты, возникающие у людей при тяжелых заболеваниях. Таков инсулин. Если бы перестали

изготавливать инсулин, через несколько дней умерли бы диабетики, число которых измеряется миллионами. Инсулин извлекается сейчас из поджелудочных желез скота. Это — маленький белок, ген которого сравнительно нетрудно синтезировать. Положим, мы внедрим такой ген в хромосому какого-либо микроорганизма (это — задача вполне реальная). Мы получим продуцент нужного нам белка, с которым гораздо проще можно будет обходиться, чем с материалом из клеток животных.

Наконец, еще одна возможность, которая пока что выглядит как фантазия, но может, в принципе, превратиться в реальность, — это введение в организм людей, страдающих наследственными недугами, генов, восполняющих дефицит в необходимых ферментах, ликвидированных благодаря скверной мутации, нарушившей функциональную целостность определенного гена. Опять-таки, если проблема введения экзогенной информации в клетки высших организмов будет решена, не исключено, что подобный ремонт генома человеческих клеток будет возможен. Уже сейчас мы знаем, что некоторые вирусы переносят генетическую информацию из одних клеток организма в другие — это так называемая трансдукция. Удастся иногда переносить генетическую информацию в клетки с помощью очищенной ДНК — это так называемая трансформация. Может быть, здесь имеются реальные возможности для активного вмешательства в наследственность, т. е. для генной инженерии. Будущее покажет.

Третья проблема, которая в последние годы приобрела высокую степень актуальности, — это вирусное происхождение злокачественных опухолей. На модели фаг — бактерия было давно показано, что у вируса имеется две формы существования — вегетативная, когда он паразитирует на клетке хозяина, и латентная, когда он исчез из клетки, но встроил свою хромосому в хромосому хозяйской клетки. При этом фаг превратился в профаг, вирус в provirus. Многие свойства клетки претерпевают глубокие изменения, когда она приобретает такой запас новых генов, вносимых паразитом. Одно из самых ярких проявлений — злокачественное перерождение клеток. Сейчас накапливается все больше наблюдений, свидетельствующих о том, что злокачественные новообразования у человека такого же происхождения. Исследование вирусов, различных форм их взаимодействия с клетками, методов борьбы с ними — всё это вопросы огромной практической важности для человеческого общества. Эти вопросы — в центре внимания современной молекулярной биологии.

Я мог бы продолжить дальше и сказать о важности выяснения деталей синтеза белка (о чем мы пока знаем лишь в общих чертах), о выяснении структуры и функции белоксинтезирующей машины — так называемой рибосомы, о важности проблемы автоматического регулирования синтеза белков и об изучении деталей этого процесса, но я ограничусь приведенными примерами, которые показывают, насколько это живое, интересное дело — современная молекулярная биология.

Перейдем теперь к нерешенным новым наиболее фундаментальным проблемам, которые встали в порядок дня. Как подходить к их решению, пока неясно, и серьезные успехи еще не достигнуты. Это как бы научная целина, которую только начали пахать.

В качестве первой из этих проблем назову морфогенез — образование структурных элементов, так называемых клеточных мембран, оргanelл и целых клеток из биологических молекул (белков, нуклеиновых кислот, липидов и углеводов). Молекулярным биологам не раз бросали упрек в редуccionизме, т. е. якобы в стремлении воспроизвести жизненные процессы на молекулярных растворах, в сведении жизненных явлений к реакциям молекул. Редуccionизму биологами противопостав-

ляется интегратизм, т. е. тезис о самодовлеющем значении клеточной и субклеточной структур. Упрек в редукционизме совершенно неоправдан. Ни один здравомыслящий человек не может отрицать того, что биологические процессы протекают главным образом не в растворах, а в мембранах и различных структурных образованиях — рибосомах, митохондриях, ядрах и т. д. Один из основоположников современной молекулярной биологии Жакоб в недавно написанной им книге «Логика живого» ввел специальное понятие «интегрон»². Под этим понимается некий уровень организации материи, когда становится возможным выполнение все более сложных и изощренных функций. Отдельная молекула белка — это низший интегрон. Далее идут многочисленные белки, нуклеиновые кислоты и липиды, соединенные в структуру мембраны. Это следующий по сложности интегрон. Он выполняет ряд задач — соединяет вместе много стадий ферментативных реакций, осуществляя своеобразный конвейер или автоматическую линию для синтеза определенных веществ — белков, жирных кислот — или их постепенного ступенчатого окисления (в митохондриях). Далее интегронами более высокого порядка являются клетка, ткань, организм.

Возникает сразу же много проблем. Какова структура мембран и клеточных органелл? Как они осуществляют свои функции? Как они образуются по мере того, как клетка синтезирует их химические компоненты, т. е. вещества, из которых они состоят? В этом и заключается проблема морфогенеза — образования морфологических элементов клетки, видимых иногда в обычном микроскопе (ядра, митохондрии) и, во всяком случае, в электронном микроскопе (рибосомы, внешние оболочки клетки). За решение этих проблем физика берется сейчас «засучив рукава».

В течение последних лет было осуществлено очень хорошее исследование строения мембраны нейрона методами рентгеновской дифракции. Разрешение пока не слишком совершенное — 10 \AA , но информации не мало³. Видно, как упакованы вещества различных классов внутри мембраны, в частности слой липида служит как бы изолирующей прослойкой. Кроме того, найдены специальные вещества с очень интересной молекулярной структурой. Их молекулы — большие циклы, напоминающие бублики. Такие вещества образуют с ионами натрия или калия так называемые каналные комплексы. Степень образования комплексов ионов с этими своеобразными молекулами, называемыми ионофорами, зависит от радиуса ионов. Ионофоры растворены в липидной пленке. Отсюда — избирательная проницаемость мембран. Пропуская в одних точках калий, они непроницаемы для натрия. Другие ионофоры осуществляют проникновение ионов натрия.

Наряду с пассивным переносом путем диффузии наблюдается так называемый активный транспорт против градиента концентрации. При активном транспорте, естественно, затрачивается энергия, поскольку он обратен диффузии. Энергию дают окислительные реакции, т. е. дыхание. Окисление в живой природе происходит в различных мембранах, в частности и больше всего в специальных тельцах — митохондриях. Реакции идут с участием десятков белков — ферментов. Окисляемый субстрат, например молекула сахара, претерпевает поэтапные изменения, пока в конце концов не превращается в углекислоту и воду. При этих реакциях происходит непрерывный перенос электронов через мембрану⁴. Электроны переносятся эстафетой от белка к белку, так как ферменты содержат ионы металлов переменной валентности, железо и медь, или специальные органические молекулы, способные окисляться путем передачи электрона. В итоге упорядоченная организация каталитически

активных белков в мембране создает при окислении электронный ток, заряжающий мембрану до разности потенциалов порядка $0,1-0,2$ в, что при малой ее толщине может приводить к полям порядка $(1-2) \times 10^5$ в/см. Кстати, перенос электронного тока при помощи эстафетного механизма путем изменения валентности соседних ионов известен в физике твердого тела для некоторых ферритов. Образование электрического поля в мембране приводит к движению катионов в одну сторону, анионов в обратную. Но липидные прокладки хорошо изолируют, и только наличие специфических ионофоров создает каналы для движения калия, натрия, кальция и других ионов.

С электрическими полями в мембране связано одно из самых замечательных явлений биологии — возбудимость. Если скачок потенциала на мембране, составляющий $100-150$ мв, понижается в некоторой точке в $4-5$ раз, т. е. происходит как бы местная деполяризация, будь то под действием внешней разности потенциалов или некоторых химических агентов (так называемых медиаторов), то в ближайших областях мембраны появляется проводимость. Благодаря этому возникает местный ток деполяризации. При этом поле на мембране продолжает убывать и дальнейшие ее области становятся проводящими.

Благодаря таким удивительным электрическим свойствам возникает электрический сигнал — импульс тока, бегущий вдоль мембраны без затухания⁵. В клетках нервной системы, нейронах, эти электрические пики, имеющие ширину во времени порядка миллисекунды, являются основным материальным проявлением нервной и психической деятельности. Электрофизиология основывается на том, что регистрирует и пытается распутать эти сигналы, так называемые «спайки». Однако они вовсе не являются привилегией только нейронов. Даже в клетках растений можно легко наблюдать распространяющиеся электрические импульсы. Скорее всего они являются общим проявлением функций мембран, только эволюция живой природы использовала их для создания нервного аппарата, который появился у многоклеточных животных.

Нервные сигналы распространяются с очень характерными скоростями от 10 до 100 м/сек, зависящими в основном от размеров аксона, т. е. длинного кабеля, образуемого нервной клеткой. Эти скорости измерял еще Гельмгольц сто лет назад. Сейчас они могут быть вычислены с достаточной точностью.

Ходжкин и Хаксли создали феноменологическую теорию «спайков». Путем измерения электрических характеристик мембран аксонов, прикладывая к ним постоянные разности потенциалов, и подстановки измеренных данных в обычное телеграфное уравнение Кельвина они смогли правильно предсказать форму и скорость распространения сигнала. Но в чем состоит молекулярная природа таких свойств мембран, служащих источником генерации «спайков»?

Было показано, что одновременно с электрическим сигналом вдоль мембраны бежит волна возмущения оптических свойств — двойного лучепреломления, светорассеяния, поляризации люминесценции. Хотя отдельная мембрана очень тонка ($50-70$ Å), удельные оптические эффекты так велики, что их удается измерить. И в этом, несомненно, ключ к пониманию физического строения липидных «изоляционных» слоев мембраны. По своей природе эти жидкие кристаллы, т. е. молекулы липидов, образуют домены правильной структуры.

На основе современных представлений домены нельзя себе представлять как отдельные ограниченные кристаллиты. По континуальной теории жидких кристаллов соседние молекулы ориентированы и упорядоченно сложены, но с некоторым возмущением, которое нарастает от моле-

кулы к молекуле, в силу чего на протяжении корреляционной длины порядок пропадает. В объемах липида с линейными размерами порядка корреляционной длины укладываются миллионы молекул. Во внешних полях, электрических и магнитных, поворачиваются целые домены. Именно поэтому возможна, в принципе, ориентация в магнитном поле, определяемая отношением $\mu H/kT$, где μ — индуцированный магнитный момент, H — магнитное поле.

Липиды и другие составные части мембран диамагнитны, но домены отличаются диамагнитной анизотропией, и хотя для отдельной молекулы μ — величина очень малая и $\mu H/kT \sim 10^{-6}$, для целого домена ситуация резко меняется. Ориентация доменов в электрических полях — основа замечательных электрических свойств мембран, создающих «спайки», а также оптических эффектов, упоминавшихся выше.

Наконец, была обнаружена ориентация доменов в сильных магнитных полях и было показано, что эта ориентация катастрофически влияет на перенос веществ через мембрану⁶.

Представление о жидкокристаллической структуре липидного слоя в мембране дает естественное объяснение ее удивительных электрических свойств. Действительно, мы уже останавливались на том, каким образом следует себе представлять электропроводность липидной пленки по отношению к ионам натрия и калия. Существуют специальные и притом разные ионофоры для того и другого иона. К сожалению, мы еще не обнаружили эти вещества в природных мембранах, но в химии были уже получены целые классы синтетических модельных веществ с подобными свойствами (например, грамицидин и энниатин). Показано, что спиральные или плоские молекулы этих веществ собираются в углеводородных пленках в стопки — так называемые сэндвичевые комплексы. Через каналы внутри этих «сэндвичей» и идет движение ионов, когда «сэндвичи» ориентированы нормально к мембране. И тут мы приходим к молекулярному объяснению образования «спайка».

В исходном состоянии покоя мембрана заряжена, так как она проницаема только для ионов калия и непроницаема для анионов. Поэтому она поляризуется до диффузионного потенциала Нернста. Когда мембрана деполяризуется в некоторой точке путем приложения внешнего источника напряжения, разность потенциалов в этой точке падает почти до нуля, а вектор электрического поля в соседних точках мембраны поворачивается на 90° . Так как ионофоры для калия и натрия собраны в «сэндвичи», иначе говоря — в жидкокристаллические домены, их поведение при повороте вектора напряженности поля будет определяться их электрической анизотропией, т. е. деталями строения молекул. В исходной мембране проводимость для калия существует, а для натрия практически нулевая. Следовательно, домены калиевого ионофора ориентированы параллельно мембране, а натриевого нормально. Когда электрическое поле повернется на 90° , вместе с ним повернутся и домены. Пленка станет непроницаемой для калия и проводящей для натрия. Это как раз то, что наблюдается на деле. Натриевый ток будет направлен обратно калиевому и будет деполяризовать мембрану в соседней точке. Разность потенциалов в ней упадет до нуля, и это состояние будет распространяться вдоль мембраны со скоростью, которая правильно передается решением уравнения Кельвина. Так можно себе представлять картину возникновения «спайка».

Вероятно, самой важной функцией мембран является их непосредственное участие в морфогенезе, т. е. в образовании новых мембран. Проблема надмолекулярных структур и их генезиса, как уже говорилось, одна из самых животрепещущих. Простейшие структуры образуются

самосборкой из белков и нуклеиновых кислот при благоприятных значениях pH и ионной силы. Впервые это было показано на вирусе табачной мозаики Френкель-Конратом в 1955 г. 7. Хотя структура — самая элементарная: одна цепочка РНК и 2130 одинаковых белковых субъединиц (рис. 5), все же возможность собрать в пробирке активные вирионы показалась тогда фантастической. Затем был собран маленький бактериофаг MS2 из белков двух типов и одной молекулы РНК.

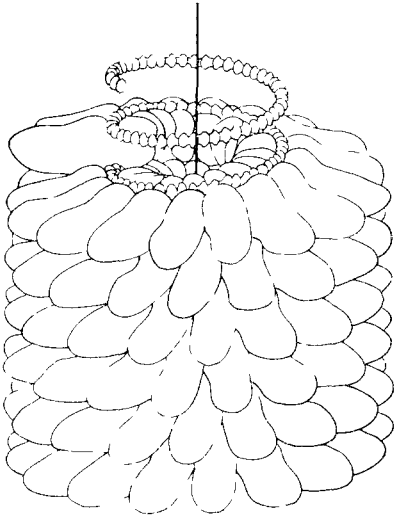


Рис. 5. Модель вируса табачной мозаики.

Белковые частицы сверху удалены и обнажилась спираль РНК. (Модель построена на основе рентгеноструктурных данных.)

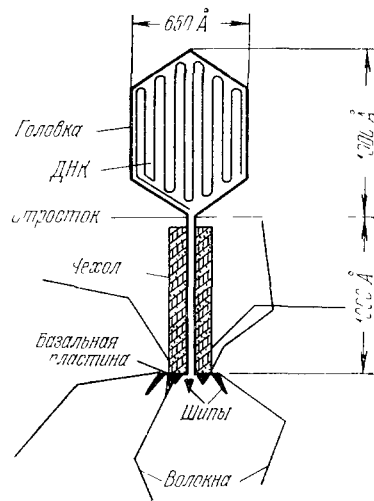


Рис. 6. Схема структуры бактериофага Т4 (на основе электронно-микроскопических данных).

Наконец дело дошло до самосборки такой сложной конструкции, как фаг Т4, состоящий из десятков белков (рис. 6).

Здесь выяснились интересные особенности. Самосборка идет поэтапно: образуются головки, отростки и волокна. Затем они «прирастают» друг к другу путем отщепления специальными гидролитическими ферментами защитных групп у крайних белковых молекул. В этом случае структура собиралась также путем самосборки, но по определенной заданной программе с отдельными временными этапами.

Следующим по сложности шагом была сборка субъединиц рибосом (рис. 7). Маленькая субъединица с молекулярным весом 900 000 состоит из 21 различного белка и одной молекулы РНК. Ее удалось собрать в один этап, смешав все белки и РНК в пробирке. Большая субъединица (молекулярный вес 1 800 000) состоит из 34 разных белков и РНК двух типов. Ее также удалось собрать путем самосборки, но с любопытными вариациями. Оказалось, что присутствие готовых малых субъединиц в растворе очень ускоряет сборку больших субъединиц, хотя отдельные белковые частицы малой субъединицы сами по себе никак не влияют на процесс сборки большой единицы. Очевидно, дело — в готовой поверхности малой частицы, в расположении на ней различных белковых глобул, которые создают силовое поле вблизи поверхности, организующее сборку второй дополнительной частицы.

Если искать простые физические аналогии, то можно вспомнить о центрах кристаллизации, которые могут быть негомологичны кристалли-

зующейся жидкости. Так, кристаллы льда растут на центрах йодистого серебра, потому что поле у поверхности центра благоприятно для соответствующего расположения молекул воды. Еще более близкая аналогия — с экспериментами, в которых берется поверхность монокристаллического металла, покрывается тонкой аморфной пленкой, а затем на нее напыляется тот же металл, и отдельные кристаллиты повторяют пространственную ориентацию, существовавшую в подложке. Через аморфную пленку передается как бы информация о поверхностной структуре металла, и она воспроизводится заново, т. е. дублируется⁸.

Мы специально остановились на этом примере, так как он важен для понимания морфогенеза в более сложных случаях. Сначала думали, что

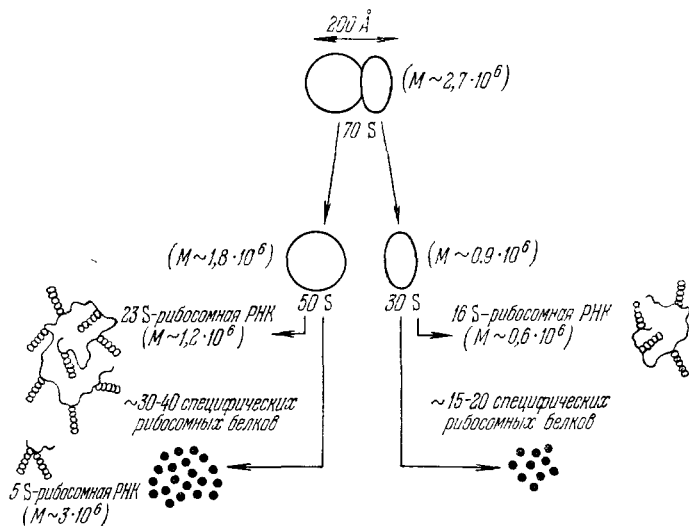


Рис. 7. Схема разборки и сборки рибосом на РНК трех типов и белки — около 50 типов.

самосборкой исчерпываются все случаи морфогенеза и что вся генетическая информация, действительно, заключена в ДНК в виде данных о структуре всех белков и нуклеиновых кислот. Теперь стало ясно, что это еще не всё. Сама архитектура клеточных структур, т. е. разнообразных мембран, содержит информацию об их построении и передает ее дочерним клеткам в процессах сборки мембран, подобно тому как маленькие субъединицы рибосом помогают сборке больших. Доказано, что некоторые компактные мембранные образования размножаются внутри клетки в процессе ее роста. Так ведут себя митохондрии и пластиды зеленых растений. Это, по всем данным, — самовоспроизводящиеся матрицы.

Кроме того, на некоторых простейших и растениях поставлено уже много экспериментов, показывающих, что существует в дополнение к ядерной наследственности мембранных структур⁹. Так, например, общеизвестные инфузории (так называемые парамеции, или туфельки) размножаются как бесполым путем, так и половым. В случае полового размножения две одинаковые клетки конъюгируют, т. е. соединяются мостиком и обмениваются своими малыми ядрами. Отделившись друг от друга, две участвовавшие в половом процессе особи оказываются генетически идентичными. Однако в процессе их разделения одна из клеток может унести часть второй. Ярким примером может служить случай, когда одна особь отрывает ротовые структуры своего партнера, в результате чего у нее получаются два рта. У всех инфузорий, образовавшихся путем деления

двуротой особи, будет по два рта. Эта aberrация сохраняется (рис. 8). Двуротые инфузории могут конъюгировать с нормальными. Обе образовавшиеся клетки имеют идентичные ядра, но после разделения двуротая особь сохраняет это уродство. Следовательно, поверхностная мембрана клетки — самовоспроизводящаяся структура. Ее белки закодированы в ядре, но информация о надмолекулярной конструкции из белков и других компонент заключена в самой мембране.

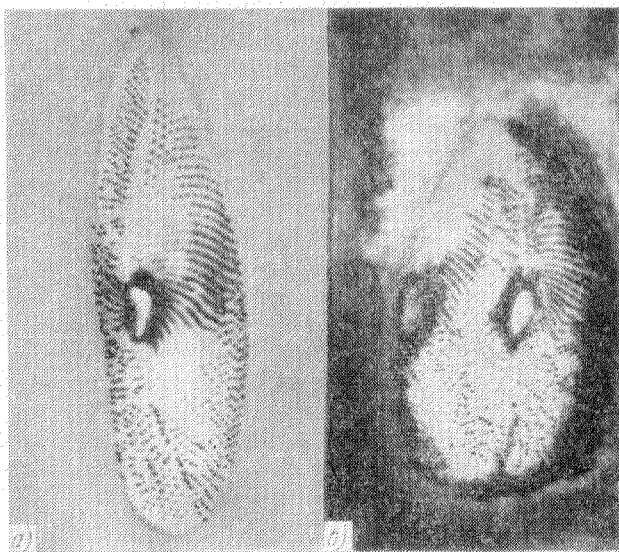


Рис. 8. Микроснимки одноротой (а) и двуротой (б) парамеции.

Приведем еще второй характерный пример — так называемую биологическую изомерию¹⁰. У простого растения — ряска всего три листка, несколько разной формы, способных образовать две зеркальные, несовместимые друг с другом конфигурации (рис. 9) — правую и левую. Ряска размножается половым путем, т. е. семенами, и вегетативно, т. е. отростками. При вегетативном размножении в специальном карманчике в одном из листьев образуется новая маленькая ряска, из

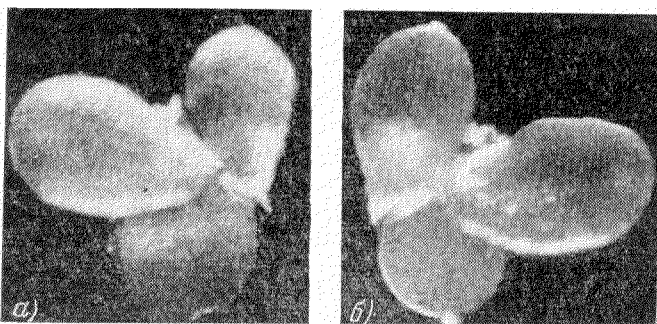


Рис. 9. Снимки левой (а) и правой (б) ряски.

правой всегда правая, из левой — всегда левая. Когда же высевается семя, то абсолютно безразлично, какой изомер получится. С вероятностью 50% семена одного и того же растения дают правые и левые ряски. Значит, никакой информации о правизне или левизне в ядре не содержится. Это обстоятельство случайное и для растения несущественное. Но в мембране листа эта информация запечатлена неизбежно и воспроизводится из поколения в поколение. Интересно, что можно добиться перелома, повреждая ряску рентгеновскими лучами или химическими агентами.

Тогда от правой яски можно получить левое потомство и бесполом, вегетативным путем. Эти примеры показывают наследственную информацию особого вида, заключенную в структуре мембран, в частности в поверхностных оболочках клетки. Каким в точности образом идет воспроизведение этой наследственной информации, сейчас неизвестно. Но огромная важность этих явлений несомненна.

Вторая проблема, о которой следует сказать, связана с предыдущей; это — развитие и дифференцировка зародыша, онтогенез⁹. Оплодотворенная яйцеклетка, зигота, содержит в своем ядре всю информацию о различных клетках многих сотен типов, составляющих ткани сложного организма. На этапах развития эмбриона происходит переход от более универсальных клеток ко все более специализированным — это и есть дифференцировка. Этапы дифференцировки наступают внезапно после многих клеточных митозов и детерминируются специальными химическими агентами — гормонами.

Ясно, что главные проблемы в развитии — регуляционные. Каким образом заглушается в дифференцированной клетке огромная часть генетической информации и реализуются лишь немногие десятки доли процента ее? Как работает этот глобальный регуляторный механизм? Почему он необратим и почему в некоторых исключительных обстоятельствах может произойти дедифференцировка соматической клетки, т. е. клетки тела? Как далеко можно продвинуться на этом пути? Уже известны опыты Стюарта, сумевшего путем создания дисперсии отдельных клеток из органов растения, например листа, стебля или корнеплода моркови, дедифференцировать их, сделать универсальными, а затем заставить снова дифференцироваться на подходяще подобранной среде в присутствии гормонов с образованием из каждой соматической клетки целого растения.

Известны похожие опыты на животных — превращение клеток эпителия кишечника у лягушки в подобие эмбриональных, путем пересадки их ядер в цитоплазму икринок, и выращивание из них целых головастиков. Чем определяется такое обращение дифференцировки? Почему вирусы, интегрируясь в хромосому, вызывают рост опухоли и одновременно дедифференцировку? Здесь масса вопросов как структурных, так и функциональных.

Укладка нити ДНК в хромосоме — это проблема номер один. Возьмем для примера какую-нибудь хромосому человека, например 13-ю. В ней содержится нить ДНК диаметром 20 Å и общей длиной 3,3 см. А уложена она в компактное тело длиной 5,8 мкм и диаметром 0,7 мкм. Ясно, что спираль Уотсона — Крика свернута в компактный клубок, или шпильку. Спрашивается, каким же образом реализуется генетическая информация? Как идет копирование матричной РНК с ДНК хромосомы? Микроскопическое наблюдение над некоторыми эмбрионами позволяет составить себе суждение об этом вопросе. В микроскопе наблюдение хромосом в клетках слюнной железы личинки плодовой мушки (дрозофилы) показывает, что имеются области хромосомы плотные и более тонкие. Это — так называемый гетерохроматин, в котором генетическая информация заперта и не выражается.

Наряду с этим имеются диски с вздутиями, так называемыми пuffedми (рис. 10). Их вещество, называемое эухроматином, гораздо более рыхлое; в нем катушка ДНК частично размотана, и бурно происходит синтез РНК по матрице ДНК. Сейчас убедительно показано, что каждый такой диск содержит один ген со всей относящейся к нему регуляционной областью хромосомы. Всего у дрозофилы по подсчетам дисков можно обнаружить порядка 5000 генов. У эмбрионов амфибий также области эухроматина, т. е. те части хромосомы, которые функционируют, разрыхлены и рас-

пущены. Хромосомы в этих объектах имеют форму щеток для чистки керосиновых ламп. В электронном микроскопе в них видны распущенные петли ДНК. Здесь спираль Уотсона — Крика обнажена и способна копироваться. Спрашивается, что же регулирует переход гетерохроматина в эухроматин, почему плотная укладка нити ДНК уступает местами более свободной и рыхлой структуре? Об этом сейчас можно только догадываться.

В последнее время проделаны интересные эксперименты на моделях. Так, была взята ДНК вируса, которая в растворе образует рыхлую нить, а в вирионе — компактную шпульку. В присутствии некоторых гидрофильных полимеров, растворенных в воде (например, полиэтиленгликоля),

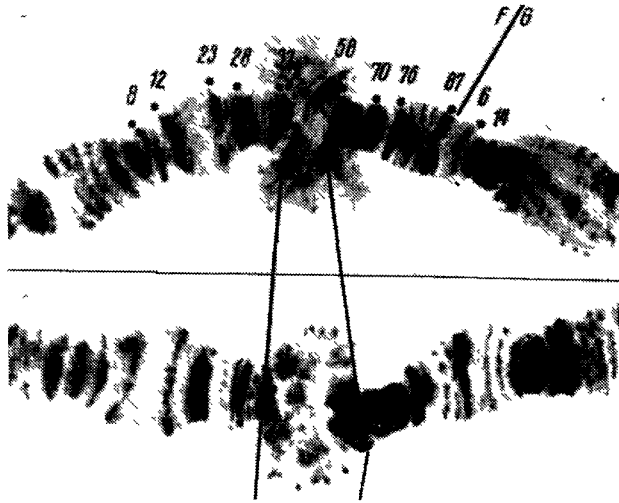


Рис. 10. Микроснимок хромосомы из слюнной железы личинки дрозофилы (видны пuffs).

ДНК вируса сама начинает свертываться в компактное тело ¹¹. Полимер дегидратирует ее, и тогда начинают играть роль дополнительные силы сцепления, по-видимому, водородные связи, и двойная нить Уотсона — Крика как бы кристаллизуется в сверхспираль. Этот процесс оказался очень чувствительным к ионному составу раствора, например к концентрациям ионов натрия и калия. Можно поддерживать в растворе пороговые условия свертывания. Тогда удастся зафиксировать промежуточные структуры, в которых нить ДНК частично свернута, а частично свободна.

Все это несколько напоминает ситуацию в хромосоме. В ядре имеется концентрированный раствор гидрофильных полимеров, так называемых гистонов, которые, по-видимому, сильно влияют на свертывание и разворачивание ДНК. Возможно, их роль можно сравнивать с ролью полиэтиленгликоля. Но каким путем осуществляется разворачивание ДНК именно в нужных точках? Как природа делает пuffs в тех областях хромосомы, которые нужны клетке зародыша? Этого мы не знаем. Подозревают, что существуют специальные регуляторные белки негистоновой природы, которые осуществляют эту функцию. Вероятно, здесь имеет место крайне специфическое взаимодействие этих регуляторных белков непосредственно с ДНК хромосомы.

Оценка термодинамических констант этого взаимодействия дает беспрецедентные значения констант диссоциации порядка 10^{-13} моль/л и ниже. Какие молекулярные силы обеспечивают такую сильную

связь (понижение свободной энергии $RT \ln k$ равняется 16 000—20 000 кал/моль)? Мы пока бродим в потемках и должны искать закономерности специфического взаимодействия регуляторных белков с ДНК, как некогда Уотсон и Крик искали законы взаимодействия цепей ДНК между собой. Сейчас еще рано рисовать связную картину событий, которая объясняла бы развитие и дифференцировку, однако лавина фактов нарастает, в частности и особенно фактов, добытых благодаря методам и идеям молекулярной биологии.

Я хотел бы теперь вернуться к общей проблеме физического описания биологических процессов. Многие физики обращали внимание на то, что физическим законам чужд историзм. Все физики не сомневаются в том, что основные законы механики, например уравнение Шрёдингера или Дирака, были справедливы всегда во все времена, никакого исторического развития они не претерпевали.

Вместе с тем живая природа возникла 10^9 лет назад и прошла бурную эволюцию, в течение которой произошли гигантские изменения — от примитивных одноклеточных существ живая природа пришла к *Homo sapiens*. Следовательно, живая природа сугубо исторична, а физике чужд исторический подход. На это указывал, например, Фейнман. Однако это противоречие кажущееся. Действительно, уравнения квантовой механики вполне обратимы, т. е. инвариантны по отношению к перемене знака времени. Однако когда совершается переход к статистике, т. е. к большому числу частиц со стохастически распределенными начальными условиями, обратимость времени исчезает. Современная теория необратимых процессов специально исследует вопрос о том, в какой момент, на каком этапе возникает необратимость. Оказывается, в кинетических уравнениях, будь то классическое кинетическое уравнение Больцмана или кинетическое уравнение в квантовой статистике, принадлежавшее Паули, или более современные выводы кинетических уравнений Ван-Хова и Пригожина, неинвариантность по отношению к изменению знака времени возникает всегда в результате усреднения по микроскопическим переменным, причем в результате так называемого «крупноструктурного» усреднения, по «крупноструктурной» функции распределения, т. е. по областям фазового пространства достаточно большим, чтобы усреднить тепловые флуктуации¹². Именно в результате этой операции усреднения в самих кинетических уравнениях возникает необратимость, т. е. направленное движение системы к состоянию равновесия. Логическая подоплека состоит в том, что к динамическим уравнениям, которые абсолютно обратимы, применяется операция, основанная на теории вероятностей. В этой процедуре время и приобретает знак. Если же исследуется состояние статистического равновесия, то усреднение по области фазового пространства эквивалентно усреднению по некоторому интервалу времени. Как следует из квазиэргодической гипотезы П. и Т. Эренфестов, это заключение справедливо с большой точностью, и оно позволяет вести наблюдение за одной отдельно взятой частицей, координаты и импульсы которой усредняются по достаточно большому интервалу времени, чтобы исключить тепловые флуктуации, хотя в конечном счете само применение статистики требует наличия большого числа частиц. Операция получения так называемой «грубой плотности» точек в фазовом пространстве (т. е. усреднение плотности по области фазового пространства, очень малой по сравнению со всем его исследуемым объемом, но вместе с тем достаточно большой, чтобы ликвидировать флуктуации) имеет простой физический смысл; она соответствует нашему способу ставить опыт и описывать природу. Проиллюстрируем это на простом примере. Положим, мы занимаемся измерением очень слабого тока с помощью гальванометра. Если гальванометр достаточно

чувствительный и очень безынерционный, т. е. имеет малый собственный период, то он будет непрерывно регистрировать тепловые шумы, т. е. флуктуации. Ясно, что применительно к отдельным флуктуациям наши термодинамические законы неприменимы и механическая энергия гальванометра возникает за счет тепловой энергии среды, т. е. в противоречии со вторым началом термодинамики. Подобная ситуация вполне реальна. Вспомним эксперименты Принса и Зернике. Однако в нормальных условиях можно поступить иначе и записывать ток многократно с помощью накопителя. Он суммирует тепловые шумы за определенный конечный период времени, т. е. практически «затуляет» их. В результате измеряется ток, освобожденный от тепловых флуктуаций. Это и есть усреднение по конечному интервалу времени. В результате мы избавляемся от флуктуаций и исследуем процесс, усредненный по всей статистической системе.

Все макроскопические величины являются именно такими показателями. Если угодно, подобный способ описывать и познавать природу есть следствие того, что и наблюдатель — макроскопическое тело, состоящее из большого количества молекул. Именно при подобном описании и изучении природы по макроскопическим показателям появляется направленность во времени, т. е. необратимость движения. Поэтому физике вовсе не чужда история, если рассматривать макроскопические процессы. Вместе с тем эволюция — вовсе не исключительная привилегия биологии. Наша Вселенная претерпевает направленную эволюцию, и Земля эволюционирует. Биологическая эволюция есть деталь геологической эволюции и тесно с ней связана, так как жизнь должна была непрерывно приспосабливаться к изменяющимся условиям Земли.

Спрашивается, что же играет роль тепловых флуктуаций, или «шумов», в биологии? Рассмотрим сначала одноклеточные организмы, например бактерии. Основная задача, выполняемая клеткой, — это редупликация, деление с образованием двух дочерних клеток. В основе этого процесса лежит авторепликация ДНК, т. е. основного генетического материала, из которого состоят хромосомы и в котором закодирована вся информация о белках и нуклеиновых кислотах. Процесс авторепликации, или буквального копирования, хромосомы базируется на простых физических принципах. ДНК представляет собой двухнитевую полимерную цепь. Обе цепи не идентичны, но комплементарны, т. е. дополняют друг к другу.

Авторепликация ДНК происходит по так называемому полуконсервативному механизму. Две нити ДНК расходятся, и на каждой из них, как на матрице, синтезируется дополнительная цепь, в согласии с принципом Уотсона — Крика. Такова ситуация в идеальном случае, и она подтверждена сейчас тысячами разнообразных экспериментов. Однако при авторепликации ДНК существуют тепловые флуктуации, или шумы. Они заключаются в том, что существует конечная вероятность неправильной некомплементарной подстановки звена цепи, когда водородные связи не смогут образоваться, как положено. Такая флуктуация будет иметь высокую дополнительную энергию порядка $15\,000 \text{ кал/моль}$; она будет наблюдаться не часто, а в согласии с законом Больцмана: $e^{-U/kT}$, но, несомненно, неверные, ошибочные звенья в цепи ДНК будут возникать. Заметим, что в силу полуконсервативного механизма ошибки будут возникать в обеих клетках — в материнской и дочерней.

Ошибки авторепликации ДНК, возникающие в результате тепловых флуктуаций, — это и есть генетические «шумы». Их следствием являются неправильные, измененные молекулы ферментов. Иначе говоря, эти генетические «шумы» являются механизмом так называемых спонтанных

мутаций. В огромном большинстве случаев мутации вредны, т. е. измененные ферменты выполняют свои функции хуже, чем так называемые «дикие» (неизмененные). Лишь очень редко мутации бывают благоприятными и закрепляются естественным отбором. Именно поэтому процесс эволюции видов протекал столь значительное время — 10^9 лет.

Генетические «шумы», в отличие от флуктуаций в броуновском движении, не рассасываются, а остаются в данной особи и накапливаются во времени. Исчезают они, если рассматривать весь статистический ансамбль в целом, т. е. всю популяцию клеток. Неблагоприятные мутации делают организмы менее жизнеспособными, и они постепенно вымирают, разбавляясь «дикими».

Необратимость, направленность процессов в биологии ясно видна из жизни каждого отдельного индивидуума. Мы твердо знаем, что каждый организм рождается, живет и умирает и что повернуть этот процесс вспять невозможно. Этот ход вещей выяснен на одноклеточном организме. Клетка, например, бактерии непрерывно реплицируется и делится, в этом заключается ее жизнь. При этом в ней обязательно накапливаются генетические «шумы». По известной вероятности спонтанных мутаций у бактерий мы определяем вероятность ошибки при авторепликации ДНК в 10^{-9} в расчете на звено цепи. Но ДНК в клетке содержит порядка $5 \cdot 10^6$ звеньев. Считая, что бактерия делится один раз в час, мы убеждаемся в том, что в среднем уже за десять суток в бактериальной клетке возникает генетический «шум» и остается. В течение нескольких месяцев число таких ошибок будет выражаться десятками. Тем самым в клетке появится соответствующее число неполноценных ферментов, она будет хуже справляться с обменом веществ. Это и будет старение на уровне одноклеточного организма. В настоящее время накапливаются безупречные данные, подтверждающие концепцию старения клетки как накопления генетических «шумов», или спонтанных мутаций ¹³.

Можно задать вопрос: как же объясняется старение сложного дифференцированного организма, в частности человеческого? Несомненно, принципиальная основа та же, что и в старении одноклеточных организмов. Но сложный организм — координированная система, и, как всякий сложный прибор, он имеет свои слабые звенья, которые приходят в упадок первыми и приводят к гибели весь механизм в целом. Что является таким слабым звеном у человека, пока точно не установлено. Некоторые физиологи считают, что это — железы внутренней секреции. А основатель современной иммунологии Барнет считает причиной старости истощение ресурса иммунологической защиты организма от инфекционных болезней, т. е. старение и истощение лимфатических клеток. Каждая такая идея приводит к стройной концепции, но нужно затратить много труда, чтобы ее доказать или опровергнуть. Это пока дело будущего. Во всяком случае, мы видим, что необратимость жизни отдельного индивида имеет в своей основе статистику и тепловые шумы, так же как необратимость в термодинамике.

Переходя к эволюции живых существ как статистического ансамбля, мы вновь сталкиваемся со спонтанными мутациями как единственной причиной развития, т. е. поступательного необратимого изменения системы. В принципе, мы можем описывать явления спонтанных мутаций и отбора с помощью кинетических уравнений, как это делается в случае необратимых процессов в физике. Эти уравнения (так называемой популяционной генетики) хорошо известны и многократно исследовались. В целом мы видим, что явления биологической эволюции могут быть рассмотрены с точки зрения физики ничем не хуже, чем явления геологической или астрофизической эволюции.

Любопытные дополнительные вопросы возникают с переходом к третьей проблеме, о которой я хотел бы рассказать, — проблеме нейробиологии и кода нервной системы у человека. Сейчас, в результате изучения главным образом примитивных животных с весьма ограниченным числом нервных ганглиев, имеются некоторые основные представления о работе нервных клеток¹⁴. Во-первых, выяснено, что в нейронах в результате воздействия химических медиаторов генерируются электрические импульсы, которые распространяются не затухая, благодаря энергии, запасенной в мембране аксона — своеобразного кабеля, которым оканчиваются нейроны. Электрические импульсы следуют друг за другом с определенной частотой, описывающей интенсивность возбуждения. С другой стороны, амплитуды сигналов аттенюируются определенным образом, и целые серии электрических сигналов с противоположными фазами суммируются в специальных анализаторных или интеграторных нейронах. При одновременном возбуждении различных нейронов возникают синаптические связи между ними, т. е. электрические контакты, которые моделируют условные рефлексы и память. Хотя в точности нельзя еще описать всю машинерию кодирования и анализа информации клетками, отдельные элементы уже разъяснены: механизм генерации отдельного сигнала с положительной и с отрицательной (тормозной) фазой уже выяснен, характер частотной модуляции сигналов также понят, аналитическая работа нейронов выяснена в принципе, но не в деталях, материальная природа памяти и рефлексов — пока предмет умозрительных спекуляций.

Все же начало делу несомненно положено. И тут нельзя не коснуться двух противоположных подходов к этим проблемам, двух крайних и неверных точек зрения. Одна заключается в том, что нервная система не может быть познана, потому что, экспериментируя над ней, мы вынуждены так существенно изменять ее состояние, что она тем самым уже становится отличной от изучаемого первоначально объекта. Высказывались точки зрения, напоминавшие ранние формулировки принципа Гейзенберга. В 1937 г. Бор держался такого мнения¹⁵. Вот что он писал в своей известной статье «Биология и атомная физика»: «Прежде всего мы должны ясно себе представить, что всякая постановка опыта, которая позволила бы нам изучать поведение атомов, составляющих живой организм, столь же подробно, как мы это можем сделать для единичных атомов в фундаментальных опытах атомной физики, исключает возможность сохранить организм живым. Неотделимый от жизни непрерывный обмен материей делает даже невозможным подход к организму как к точно определенной системе материальных частиц, подобной тем системам, которые рассматриваются во всяком описании обыкновенных физических и химических свойств материи. Действительно, мы вынуждены принять, что собственно биологические закономерности представляют законы природы, дополнительные к тем, которые пригодны для объяснения свойств неодушевленных тел. Здесь имеется аналогия с соотношением дополнительности между свойствами стабильности самих атомов и таким поведением составляющих их частиц, которое допускает описание на основе понятия локализации в пространстве и времени». И далее — специально об изучении психики: «Невозможность в психическом опыте различать между самими явлениями и их сознательным восприятием, очевидно, требует отказа от простого причинного описания по образцу классической физики; и то, как употребляются в психическом анализе слова «мысли» и «ощущения», настоятельно напоминает о дополнительности, встречающейся в атомной физике». Мы видим, что Бор, как ни странно, выступал как виталист. Правда, это заблуждение у него прошло, и в 1959 г. в статье «Квантовая физика и биология» он, опираясь уже на известные достижения молекулярной биологии,

писал: «Таким образом, у нас нет причины ожидать какого-либо внутреннего ограничения для применимости элементарных физических и химических понятий к анализу биологических явлений». Следовательно, Бор «излечился» от более ранних заблуждений. Однако телеологический, виталистский взгляд на вещи, в частности на нервную систему, присущ еще очень большому кругу биологов и является источником многих ошибок.

Мы не считаем сейчас нужным детально оспаривать эти взгляды. Очевидно, что материалистический взгляд на природу предполагает ее познаваемость на всех уровнях, т. е. возможность изучить те физические и химические процессы, которые являются материальным механизмом психических явлений.

Следует остановиться на второй вульгарной точке зрения, чрезвычайно распространенной среди людей, занимающихся кибернетикой и автоматикой. Эта точка зрения состоит в том, что психическую жизнь и интеллект человека якобы можно полностью моделировать электрической системой, генерирующей электрические сигналы, похожие на те, которые распространяются и анализируются в нервной системе, т. е. что можно создать адекватную модель человека. Эта идея идет еще от Лапласа и обожествления механики в начале XIX века. Замена человека вполне адекватной машиной представлялась уже тогда вполне реальной. Однако сейчас мы относимся к этим представлениям с большим скептицизмом. Строя модели нервных импульсов и электрических сетей, мы отбрасываем всё, что относится к понятиям человеческой личности. Мы знаем, что нервная система психически нормального человека отвечает стандартным образом лишь на вопросы, касающиеся простого отражения внешнего мира в сознании. Во всех мало-мальски более сложных ситуациях, требующих принятия решений, ответы у двух различных людей могут быть не только разными, но иногда даже диаметрально противоположными. Здесь называются врожденные и приобретенные различия нервной и психической системы — разные склонности и способности, разный опыт, закрепленный в памяти.

При одном и том же запасе внешней информации, внешних раздражителей результаты у двух разных людей получаются крайне различными. Это означает, что в работе нервной системы генетические «шумы», т. е. врожденные индивидуальные различия структуры нейронной сети, приобретают решающее значение и определяют конечный итог в неменьшем смысле, чем внешняя информация. Поэтому безнадежно создать модель мыслящего человека. В такой машине можно моделировать некоторые элементарные процессы генерации электрических сигналов, их суммирование и анализа, но нельзя моделировать человеческую личность, так как это результат наложения огромного числа тепловых флуктуаций — генетических «шумов», эффект которых лишь усилен в огромной степени всей физиологической машиной нервной системы. Поэтому то, чем сейчас реально можно и нужно заниматься, это — изучением физиологической машины; здесь методы физики имеют неограниченную приложимость и эффективность, но это лишь малая часть проблемы.

Вкратце остановимся на одном вопросе, часто обсуждаемом, — вопросе о неполном детерминизме в поведении нервной системы каждого отдельного индивидуума, или о так называемой свободе воли. Проблема эта состоит в следующем. Представим себе нервную систему индивидуума со всеми ее врожденными особенностями. Представим себе некоторый запас внешней информации, приходящей к системе и ставящей некоторую задачу, у которой могут быть различные решения. Спрашивается, будет ли решение, принимаемое данным индивидуумом, однозначным, или оно

может меняться от раза к разу и можно рассматривать его лишь статистически, т. е. вероятностным образом? Начнем с того, что неясна сама экспериментальная сторона: имеется ли свобода принятия решения или ее нет и всякое решение полностью обусловлено внешней информацией и наследственной структурой нейронов; этого мы пока не знаем. Однако не было бы ничего удивительного, если бы решения принимались вероятностным образом и допускали бы флуктуации.

Нервная система человека — это статистический ансамбль приблизительно из 10^{10} нейронов. Каждая передача и анализ внешней информации захватывают целые области мозга, вероятно — десятки миллионов клеток. Здесь также существуют статистические флуктуации, или шумы. Наличие подобных шумов хорошо известно электрофизиологам. Они проявляются в прохождении ни с чем не коррелированных импульсов тока по нейронной сети. В основе этих шумов в конечном счете всегда лежат тепловые флуктуации, т. е. броуновское движение. Тот факт, что они проявляются в макроскопической системе, каковой является мозг, не удивителен. Выше мы рассматривали случай флуктуаций тока в гальванометре. Легко себе представить подобный макроскопический прибор, настроенный именно на регистрацию достаточно больших выбросов. От случайных тепловых флуктуаций будет срабатывать вполне макроскопический исполнительный механизм. Подобную же ситуацию нетрудно себе вообразить в нейронной сети. Ясно, что в этом случае принятие решения будет зависеть от случайных флуктуаций, которые по своей физической природе не что иное, как усиленные тепловые шумы. Поэтому понятие свободы воли укладывается в общий статистический подход к действию нервной системы.

Оценивая всю область нейробиологии в целом, мы должны признать, что в ней пока очень мало твердо установленного. Возьмем даже самый фундаментальный факт, что нервные сигналы суть электрические импульсы. Этот факт является, если угодно, итогом первого биофизического эксперимента — открытия движения ножек лягушки в опыте Гальвани (1791 г.). Однако до сих пор не существует прямого доказательства того, что электрические сигналы являются первопричиной всего, а не одним из следствий. Без такого прямого доказательства мы находимся в положении человека, который, измерив ток утечки в почве, окружающей электрический кабель, станет утверждать, что в этом токе и заключается основной процесс и основная функция кабеля. Но примем пока на веру, что электрический импульс, распространяющийся в нейронах, и есть материальное выражение нервной деятельности. Это — очень вероятное заключение. Мы знаем механизм возникновения единичного импульса. Мы знаем, как калиево-натриевый насос заряжает мембрану нейрона; в опытах Ходжкин и Хаксли было показано, как происходит единичный пробой или разряд мембраны, а в экспериментах Кейнеса и Тасаки было обнаружено¹⁶, что одновременно с электрическим сигналом вдоль мембраны аксона бежит возмущение его оптических свойств.

Однако все эти сведения еще очень элементарны. Далее, у нас имеется итог изучения нервной системы примитивных животных, например моллюсков и червей, у которых вся нервная система состоит из немногих десятков и сотен нейронов. На этих примитивных электрических сетях изучены факты частотной модуляции в нервной системе, т. е. передача интенсивности возбуждающего сигнала через частоту повторяющихся импульсов тока, а также факт аттенюирования амплитуд сигналов самими передающими нейронами и суммирование сигналов с противоположными фазами, приходящих от возбуждаемых и тормозных нейронов. Все это в основных чертах установлено.

Но далее, при переходе к человеку с его 10^{10} нейронами, ситуация бесконечно запутывается. Человек передает по своей нервной системе и анализирует колоссальную информацию, выражаемую человеческим языком. Павлов называл это второй сигнальной системой. Так как отдельные импульсы примитивны и однотипны, передача информации требует больших серий импульсов и специального кодирования. Если мышление — это, действительно, электрические сигналы, то каков код, передающий человеческий язык с помощью последовательности примитивных миллисекундных импульсов?

В настоящее время экспериментаторы научились вживлять тончайшие электроды (толщиною в микрон) в отдельные нейроны человеческого мозга или в небольшие группы нейронов. Запись энцефалограмм от подобных малых областей мозга представляет собой сложнейшую картину, в которой трудно понять, что — «шумы», а что — полезные сигналы. Глядя на экспериментальные данные современных электрофизиологов, вспоминаешь ситуацию в спектроскопии до атомной физики, до Бора. Масса странных корреляций, никакой ясности, почти никаких общих выводов. Для многих физиков (которые были в свое время пионерами молекулярной биологии) в этой области науки таится сейчас много привлекательного именно потому, что это научная «целина».

Мы можем перечислить некоторых из тех, кто заинтересовался проблемами нейробиологии. Бреннер сейчас занимается изучением электрических сетей нейронов у примитивных организмов. Бензер пытается изучать нервную систему у дрозофилы с помощью генетики. Он получил массу любопытных мутантов мухи, имитирующих множество психических расстройств человека, вплоть до мух-эпилептиков, мух-шизофреников, мух-гомосексуалистов. Ниренберг пытается понять, работая на тканевой культуре нервных клеток, как возникают новые синапсы между клетками, что может быть материальным механизмом памяти. Все упомянутые ученые — первоклассные биофизики, в прошлом авторы выдающихся открытий в молекулярной биологии. Будет ли какой-нибудь толк из их предприятий, трудно сказать. Они и сами в этом далеко не уверены. Где искать решения задач нервной системы, нервного кода, никто не знает. Когда дорога будет пробита, по ней бросятся идти тысячи людей, но сегодня никто не может с уверенностью указать, как следует решать задачи. Никто не сомневается, однако, что эти задачи имеют решение и будут решены в обозримый срок.

Мне хотелось бы закончить статью словами Эйнштейна, которые можно отнести к молекулярной биологии скорее, чем к чему-либо другому: «Вечная загадка Природы — в ее понятности».

Институт ядерной физики
АН СССР, Ленинград

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Д. Уотсон, Молекулярная биология гена, М., «Мир», 1967; С. Е. Бреслер, Молекулярная биология, Л., «Наука», ЛО, 1973.
2. F. Jacob, La logique du vivant, P., Gallimard, 1970.
3. D. Caspar, D. Kirschner, Nature (New Biol.) **231**, 46 (1974).
4. В. П. Скулачев, Трансформация энергии в биомембранах, М., «Наука», 1972.
5. А. Л. Ходжкин, Проводимость нервных импульсов. М., «Мир», 1965; A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, J. Physiol. **117**, 500 (1952).
6. С. Е. Бреслер, В. М. Бреслер, ДАН СССР **214**, 936 (1974).
7. Х. Френкель-Копрат, Химия и биология вирусов, М., «Мир», 1972.
8. Г. Н. Дистлер, Изв. АН СССР, сер. физ. **32**, 1044 (1968).
9. К. Маркерт, Г. Уршпрунг, Генетика развития, М., «Мир», 1973.

10. В. Б. К а с п н о в, Биологическая изомерия, Л., «Наука», ЛО, 1973.
 11. Ю. М. Евдокимов, Н. М. Акименко, Н. Е. Глухова, А. С. Тихоненко, Я. М. Варшавский, Мол. биол. **7**, 151 (1973).
 12. Дж. Честер, Теория необратимых процессов, М., «Наука», 1966.
 13. С. Н. Lewis, R. Holliday, Nature **228**, 877 (1970); H. Gershon, D. Gershon, Proc. Nat. Ac. Sci. USA **70**, 909 (1973).
 14. С. Е. Бреслер, УФН **98**, 653 (1969).
 15. П. Бор, Атомная физика и человеческое познание, М., ИЛ, 1961.
 16. L. Cohen, R. Heynes, B. Hille, Nature **218**, 438 (1968); I. Tasaki, A. Watanabe, R. Sandlin, L. Carnau, Proc. Nat. Ac. Sci. USA **61**, 883 (1968); Г. Н. Берестовский, Е. А. Либерман, В. З. Луневский, Г. М. Франк, Биофизика **15**, 62 (1970).
-