

Этюды о биологической памяти

«Химия и жизнь», 1984, № 2, с.64-70

Лев Верховский

ПРОТИВОБОРСТВО ИЛИ СИНТЕЗ?

Проблему биологической эволюции так и хочется назвать котлом идей, который вот уже два века находится в каком-то беспокойном, кипящем состоянии. То одни, то другие идеи всплывают на поверхность и становятся на какое-то время господствующими, прочие же уходят в тень, но вместо того, чтобы стать достоянием истории, терпеливо ждут своего часа, чтобы, обновившись и впитав в себя очередные открытия, возродиться с новой силой. Камнем преткновения в спорах служат в основном два вопроса — появление новых признаков у организмов и принципы наследования, то есть что и как может передаваться от родителей к потомству. В зависимости от ответов теорию относят к одной из двух основных концепций: ламаркизму или дарвинизму.

Итак, ламаркизм. Представим на минуту, что мы ничего еще не знаем о законах Менделя, о ДНК, РНК, генетическом коде и тому подобном и задумаемся над процессом эволюции. Вероятно, неизбежен вывод, что идеи Ж. Ламарка о возникающих под влиянием среды приспособлениях и об их наследовании соответствуют нашему интуитивному представлению о том, как бы этот процесс мог в принципе происходить. С точки зрения кибернетики эта теория соответствует принципу обучения на основе обратной связи: постепенное усложнение, самоорганизация систем происходят в результате адаптивного изменения их структуры и алгоритмов работы, запоминания и передачи накопленной информации. С этой точки зрения ламаркизм вполне логичен.

Дарвинизм. Ни у кого не вызывает сомнения, что принцип отбора есть важнейший фактор эволюции. Сомнение вызывает другое: достаточно ли одного отбора (вместе со случайными ненаправленными мутациями) для решения всей проблемы?

Позволим себе сравнение. Завод с мощным ОТК, но без КБ сначала выпускает детекторные приемники, затем совершенно стихийно (не скоро и через множество промежуточных форм) осваивает производство КВН-49, а еще через сколько-то сотен миллионов лет — и цветные «Рубины», и весь этот процесс строится на случайных перестановках деталей и операций.

Сила принципа отбора заключается в том, что для ОТК совершенно не важно, как, по каким законам возникают новые варианты. Главное, чтобы удачные объекты появлялись. И вот уже незнание ответов на принципиальные вопросы порождает желание ограничиться аксиомой: новое возникает благодаря случайным изменениям. Но в том-то и дело, что система научного знания развивается принципиально не случайно, и эту неслучайность нельзя заменить случайностью — ни теория Эйнштейна, ни цветные телевизоры не появятся сами по себе, потому что для необходимого перебора вариантов не хватит и времени с момента Большого взрыва. Сказанное справедливо и для живых организмов. Поэтому кроме теории естественного отбора обязательно должна существовать теория естественного созидания.

Если бы принцип Ламарка оказался верен, то он мог бы заполнить пробел. К тому же никакого противоречия с дарвинизмом не будет: ламаркизм — КБ, дарвинизм — ОТК. Может быть, затянувшееся противоборство, наконец, сменится синтезом? Но все это — пока — из области благих пожеланий, потому что как только мы переходим от абстрактных рассуждений к реальным организмам, то оказывается, что, во-первых, нет убедительных экспериментальных данных в пользу этой теории, а во-вторых, даже теоретически трудно построить правдоподобную схему передачи информации от исполнительной части — сомы к носителю наследственной информации — половым клеткам, хотя таких попыток было много (начиная с гипотезы «пангенезиса» Ч. Дарвина и кончая современной гипотезой о вирусах-переносчиках).

Во второй половине XX века возникает молекулярная биология, и удивительным образом ситуация повторяется — только теперь действие перемещается от уровня целых организмов на уровень молекул. Как только удалось разобраться в биосинтезе белка, была сформулирована «центральная догма», согласно которой информация передается только от носителя наследственной памяти — ДНК к исполнительной части — белкам,

и никогда наоборот. По словам одного из авторов центральной догмы Фрэнсиса Крика, «как только информация передается белкам, она уже не может выйти оттуда».

Но это означает, что изменения в белках вызываются изменениями в ДНК (точечными мутациями, вставками, удалениями кусков текста), которые носят случайный характер. То есть опять перед нами завод с ОТК, но без КБ. Изменение белков лежит в основе эволюции признаков организмов, и все это вместе с принципом отбора составляет теорию, называемую сейчас синтетической теорией эволюции.

Таким образом, и на молекулярном уровне ламаркизм сталкивается с серьезными противоречиями. Поэтому, если все-таки говорить, что возможно сосуществование двух основных концепций эволюции, то необходимо объяснить три вещи: 1) как передается информация от белков к ДНК; 2) как приобретенная организмом информация попадает в половые клетки; 3) почему до сих пор эксперимент по наследованию приобретенных признаков давал отрицательный результат.

ТАК ЛИ УЖ НЕОПРОВЕРЖИМА ДОГМА?

Почему же информация не может передаваться от белка к ДНК? Потому, что когда белковая цепь свертывается в глобулу, то информация, записанная в первичной структуре белка, оказывается погребенной внутри этой глобулы. Казалось бы, и сомневаться тут нечего. И все-таки попробуем порассуждать.

Когда полипептидная цепь сворачивается, то свободная энергия этой системы стремится к минимуму. Предполагалось, что в состоянии глобулы достигнут абсолютный минимум, а раз так, то можно, исходя из этого соображения, предсказывать её форму для каждого конкретного белка, вычисляя его на ЭВМ. И тут оказалось, что даже компьютерам такая задача не под силу.

Дело в том, что, прежде чем белковая цепь найдет оптимальную конфигурацию, она застынет в одном из невообразимо большого множества устойчивых, но не дающих абсолютного минимума положений. Ни у природы, ни у ЭВМ нет другой возможности найти этот минимум, кроме перебора всех возможных вариантов. Но этого нельзя сделать за сколько-нибудь разумное время.

Простейший пример: ведро с картошкой. Теоретически существует такая упаковка картофеля, при которой потенциальная энергия всей системы минимальна. Будем ведро встряхивать, и каждый раз измерять эту энергию. Так вот, чтобы картофелины нашли оптимальное положение, нужно трясти его бесконечно долго. Вряд ли, упаковывая белковую цепь, природа идет путем бесконечных «встряхиваний».

Где же выход? Он заключается в том, что белковая глобула строится наподобие иерархической структуры: короткие фрагменты цепи свертываются в маленькие глобулки, те соединяются между собой оптимальным образом в более крупные глобулы, те — в еще более крупные и так далее. На каждой иерархической ступени достигается энергетический минимум, потому что взаимодействующих частей немного и, следовательно, перебор вариантов тоже невелик.

Это общий системный принцип — бороться с необходимостью больших переборов способом иерархической организации. Результатом этого же правила стал блочный принцип построения белков.

Теперь давайте предположим, что эволюция белков идет в основном способом рекомбинации этих белков, а на нее, как шум, накладываются случайные мутации. В таком случае порядок сворачивания полипептидной цепи будет в некоторой степени отражать эволюционное происхождение данного белка. И можно сформулировать что-то вроде биогенетического закона для белков: формирование конкретного белка в общих чертах повторяет его эволюцию. Но тогда и в ДНК должны встречаться блочные структуры — последовательности нуклеотидов, кодирующие белковые цепи, могли возникнуть как комбинации более мелких кусков с записью о более мелких глобулах.

Эта точка зрения неожиданно получила подтверждение совсем недавно, когда было открыто «мозаичное» строение генов. Значащие тексты в ДНК оказались прерывистыми — внутри них могут находиться незначащие куски. Возникла гипотеза, что такое устройство генов связано с эволюцией белков. Действительно, в кодирующих кусках ДНК часто записаны сведения о блоках белковой глобулы, то есть мозаичность генов явно отражает блочное строение кодируемого белка.

Но если верно это объяснение, то возникновение нового белка означает новую комбинацию уже синтезируемых в клетке блоков. Значит, для его производства не обязательно что-то менять в геноме, а нужно только внести коррективы в регуляцию белкового синтеза. Вопрос, который нас больше всего интересует, таков: а может ли такое изменение в системе регуляции быть направленным?

У бактериальных клеток работа генов регулируется специальными белками — активаторами, репрессорами, которые прямо контактируют с молекулой ДНК, запуская или останавливая процессы синтеза. Поэтому нельзя сказать, что невозможна передача информации от белка к регуляторным участкам ДНК. Следовательно, изменение в системе регуляции в принципе может быть направленным.

О регуляции в клетках высших организмов известно намного меньше. Как именно меняется система управления при возникновении нового белка, не известно, но добавим к этому: не известно пока.

Ясно только, что предложенная точка зрения позволяет справиться с главной трудностью, а именно с проблемой передачи информации, заключенной внутри белковой глобулы, к ДНК, а значит, и центральная догма оказывается поколебленной.

КЛЕТКА МНОГОЕ УМЕЕТ

Известно, что в ДНК содержится очень много текстов, которые вообще не прочитываются при жизни данного организма. Прозвучали суждения, что «молчащая» часть — это просто эгоистическая (selfish) ДНК, весь смысл существования которой состоит в том, чтобы удваиваться при делении клетки (что несколько напоминает реакцию некоторых людей, впервые попавших в большую библиотеку: античные, средневековые авторы — кому они нужны? Наверное, это просто selfish-книги, книги для книг).

Но давайте предположим, что в геноме хранится огромная библиотека программ, отражающая весь эволюционный путь организмов. Когда возникает новая программа, то старая входит в состав новой (полностью или частично) или просто выключается, но не обязательно выбрасывается. Подтверждение тому — явление атавизма (кстати, выражение «не буди во мне зверя» приобретает в этом случае неожиданно реальный характер).

Свойство клетки хранить большой запас информации назовем эрудицией. Но клетка не только эрудирована, но и «умна». Ум — это способность в соответствующих условиях включать соответствующую программу. Хрестоматийный пример: если бактерии *E. coli* попадают в среду, где есть лактоза, то запускается синтез ферментов, необходимых для разложения лактозы, а если есть глюкоза — то все переориентируется на разложение глюкозы.

Так вот, клетка не только знает множество программ поведения, но ее память организована так, что каждая программа связана (ассоциирована) с некоторыми условиями, при которых она запускается. Следовательно, клетка представляет собой высокоорганизованную информационную систему с ассоциативной памятью. На этом принципе основана и память человека. Именно благодаря ей возможно то, что мы называем целесообразным поведением.

Для нас важно то, что переключение программ существует, и, что самое главное, оно может наследоваться, причем во многих клеточных поколениях. Это видно на примере клеточной дифференцировки, которая происходит при развитии организма. Клетки разных тканей и органов функционируют совершенно по-разному, хотя собственно генетическая информация (текст ДНК) у них одинакова. При делении образуются клетки того же типа, если не поступил специальный сигнал о переключении.

Таким образом, кроме генетической памяти существует еще другой вид памяти, который позволяет клетке хранить и передавать дочерним клеткам данные о том, какие программы из всей генетической библиотеки должны находиться во включенном состоянии. Эта память называется эпигенетической (НАД-, ПОСЛЕ-генетической).

Как возникают ассоциативные связи в клетках, как переключаются программы? Это пока не ясно. Можно только предположить, что какая-то роль тут отведена множеству одинаковых нуклеотидных последовательностей, так называемых повторов, разбросанных по всему геному. Повторы способны узнавать друг друга, сближаться в пространстве — так образуются на ДНК петли, из которых складывается разветвлённая сеть. Структура сети могла бы, с одной стороны, влиять на активность удаленных между собой генов, а с другой — сохраняться при делении клетки, то есть передавать эпигенетическую информацию дочерним клеткам.

ЧТО ЗНАЧИТ «ИЗОБРЕТАТЬ»?

Когда сложные системы, прошедшие путь длительного развития, обретают новые свойства, то, как правило, это не случайное изменение, оказавшееся удачным, а определенная самоорганизация. Поскольку системы носят не непрерывный, а дискретный характер (некисельный, как говорил Н. В. Тимофеев-Ресовский), то поиск новой формы связан с перебором вариантов и, следовательно, со случайностью (хороший вариант может так и остаться ненайденным), но число переборов ограничено.

Так шахматист, чтобы сделать хороший ход, должен перебрать сколько-то вариантов, но он не просматривает все возможные ходы (так же, как не допускает совершенно случайного выбора). Существуют более крупные структурные единицы мышления, чем отдельные ходы — общие принципы оценки позиции, шахматные идеи, которые формируются в процессе обучения игрока. Они-то и позволяют сразу отбрасывать огромное множество вариантов. Эти структурные единицы мышления называют эвристиками. Формирование ассоциативной памяти и возникновение эвристик — это два взаимосвязанных процесса.

Имели ли место изобретения, возникало ли что-то новое при эволюции жизни? Конечно. Вспомним хотя бы такой переломный для всего органического мира период, как выход организмов из океана на сушу. Это потребовало совершенно новых приспособлений. Как же возникает новое? Можно ответить известным афоризмом: «Экономична мудрость бытия, все новое в нем шьется из старья».

При изменении условий жизни клетка пытается ответить адекватным поведением как раз вследствие того, что память у нее ассоциативная, или, как кто-то из поэтов очень точно сказал (разумеется, по другому поводу), «умная память». Если такой ответ не отыскивается в геноме, то возникает неустойчивое состояние, и клетка переходит в поисковый режим. Перебирая и комбинируя имеющиеся программы, она создает новые программы просто в виде надстройки в системе управления. Именно так изобретает и человек, комбинируя уже известные принципы и устройства.

Когда началась эволюция многоклеточных, то в условиях включения определенной программы пришлось учесть межклеточные взаимодействия. Принцип «умной памяти» сохраняется и здесь. Это хорошо видно при

регенерации утраченных частей тела у низших многоклеточных или даже при заживлении ран у высших — ткани и органы реагируют на воздействия целесообразно. С другой стороны, программы ассоциированы, хотя не столь явно, и с внешними условиями: грубо говоря, если среда обитания — вода, то включается программа формирования жабр, а если воздух — то легких.

Поэтому и сам организм тоже может изобретать, комбинируя уже имеющиеся программы. Принципиально важен тот момент, что изобретения как продукт человеческой деятельности и изобретения клеток и организмов появляются в итоге вполне направленного поиска с использованием эвристик.

САМЫЙ ТРУДНЫЙ ВОПРОС

Теперь мы подошли к главному вопросу: а не может ли информация об изобретениях организма наследоваться с помощью соответствующих переключений в геномах половых клеток, то есть эпигенетически? В этом случае потомству не надо будет вновь и вновь «изобретать велосипед».

Утвердительный ответ на этот вопрос заставил бы пояснить, как же клетки, входящие в состав высшего организма, могут получать сведения об изменении в его конструкции. Вообще, как малая часть чего-то может знать о целом?

Давайте посмотрим, нет ли у нас подходящего примера. Есть. Так человек — отдельная «клеточка» общества — знает о происходящих в нем событиях. Дело в том, что у нас в голове сформирована модель внешнего мира, отражающая и физическую реальность, и разные социальные структуры. Используя органы чувств, средства связи и язык, мы узнаем о происшедших переменах и соответственно корректируем нашу модель.

Можно представить, что в клетках тоже имеется модель, отображающая разные уровни строения организма. С ее помощью клетка определяет, как ей следует вести себя в том или ином клеточном коллективе, то есть исполнять разные «социальные роли»; в соответствии с этой моделью из одной клетки развивается целый организм.

Конечно, не следует думать, что клетка обладает сознанием или чем-то в этом роде. Просто ее внутренняя система управления так логически организована, что каждый сигнал извне вызывает адекватное переключение

в ее «модели мира» (он ассоциирован с совершенно определенным изменением в соме). Поэтому клетка как бы понимает язык химических и физических сигналов.

Такое эпигенетическое переключение в геноме половых клеток могло бы определять фенотип многих поколений. Со временем информация сможет перейти в генетическую память при самоорганизации хромосом (вероятно, путем направленных рекомбинаций), которая приведет их структуру в большее соответствие с управляющей надстройкой. Поэтому генотипы организмов разных видов постепенно расходятся.

Если поискать в «котле идей», то, конечно же, там можно найти похожие представления. В разной форме их высказывали многие исследователи. Возникает еще такой вопрос: если новая форма образуется при комбинации уже имевшихся программ, то есть крупных блоков, то, может быть, изобретение есть следствие чисто случайных переключений в половых клетках и передача в них информации вовсе не нужна?

Действительно, перебор на уровне осмысленных выражений будет много меньшим, чем на уровне букв. И все-таки он окажется слишком велик (блоков очень много), чтобы создать таким способом подлинно оригинальное произведение — мы ведь всегда отличаем творческую идею от простой компиляции.

ЭКСПЕРИМЕНТ ГОВОРИТ: «НЕТ»

Еще в прошлом веке А. Вейсман провел свой знаменитый опыт: у двадцати двух поколений мышей подряд отрезали хвосты, но неизменно потомство появлялось на свет хвостатым. Простота и наглядность этого эксперимента произвели большое впечатление и убедили в ошибочности ламаркистских идей. Правда, позднее много раз было разъяснено, что опыт Вейсмана доказывает только то, что отрезание хвоста не влияет на наличие (или длину) хвоста у потомства. Никто ведь и не утверждал, что любое прижизненное изменение фенотипа всегда должно как-то наследоваться. Но проблема на самом деле состоит в том, что не только опыт со злополучными хвостами, но и сотни других опытов, поставленных с той же целью, не дали положительного результата. В чем тут может быть дело?

Во-первых, чтобы вызвать направленное изменение в любой сложной системе, необходимо знать ее структуру. Во-вторых, для того чтобы сделать

изобретение, организму недостаточно тех свойств, которые мы назвали умом и эрудицией. Продолжая тот же ряд терминов, можно сказать, что для создания нового нужен еще... талант.

Действительно, тысячи научных работников могут биться над какой-то задачей, а решат ее несколько из них (или даже один). Несмотря на общность их знаний, нужны еще редко встречающиеся сочетания свойств, которые и называют талантом. Поэтому если мы захотим проследить за возникновением нового знания, то столкнемся с большими трудностями: сколько ученых взять под наблюдение — сто, тысячи, миллион? Сколько времени ждать?

Если ученых будет мало, то мы не зафиксируем рождение открытия (как в опыте Вейсмана) и сделаем вывод: новое вообще не возникает. А если проводить эксперимент в широком масштабе, то появится искушение приписать открытие (в случае его появления) просто случайной «мутации» в нервных сетях. Выборка была большая, у одного ученого одна мутация, у другого — другая, так кто-то из них что-то и открыл. Вывод: новое возникает благодаря чисто случайным изменениям. Ясно, что оба заключения ошибочны.

Те же трудности возникают и в биологии при попытке зафиксировать появление и наследование изобретений. Аналогия простирается и дальше: научная революция происходит, если она назрела, то есть событие определяется внутренней структурой достигнутого знания, так же закономерно возникают и новые виды животных и растений. Можно сказать, что новое появляется случайно, потому что для его возникновения нужен случайный перебор, но оно возникает и как необходимость, потому что перебор ограничен эвристиками.

Таким образом, постановка каких-либо решающих экспериментов для того, чтобы решить важнейшие биологические проблемы,— сама по себе очень сложная проблема.

ВЕЗДЕСУЩАЯ ПАМЯТЬ

Мы попытались нарисовать картину, в которой между двумя основными направлениями эволюционной мысли устанавливались бы более гармоничные, взаимодополняющие отношения. Разумеется, многое остается

гипотетичным, и все же эта картина обладает несколькими привлекательными чертами.

Просматривается глубокая общность процессов искусственного и естественного созидания — и новый белок, и новая структура в организме возникают в результате рекомбинации уже имевшихся программных блоков, причем поиск нового ведется не хаотично, а с использованием эвристик, ограничивающих перебор.

Становится понятной необходимость хранения в геноме большого количества информации, отражающей весь исторический путь развития. Так на биологическом уровне проявляется принцип, который давно известен для развития культуры — чтобы двигаться вперед, нельзя отбрасывать свое прошлое.

Кроме основного потока информации от «гена к признаку» существует и встречный поток — «от признака к гену», но его трудно выявить экспериментально. Сначала сведения об изобретении организма могут откладываться в эпигенетической памяти клетки, через нее передаваться потомству, а впоследствии проникать и в генетическую память. Так замыкается контур обратной связи.

Все это возможно благодаря ассоциативной организации памяти на всех уровнях строения. Такая память объясняет те «интеллектуальные» свойства живого, которые в теории Ламарка объяснялись «изначальной целесообразностью» и «стремлением к самоусовершенствованию». Значит, устраняется еще одна трудность этой концепции.

Итак, можно думать, что в основе эволюции жизни лежит особая организация памяти биологических систем. Принципы ее устройства и молекулярные механизмы работы еще предстоит раскрыть. В этом заключается одна из важнейших задач, стоящих перед современными биологией и кибернетикой.