

Голубовский М. Д.

ВЕК ГЕНЕТИКИ:
ЭВОЛЮЦИЯ ИДЕЙ И ПОНЯТИЙ

Научно-исторические очерки

Санкт-Петербург
Борей Арт
2000

Golubovsky M. D.
The Century of Genetics: Evolution of ideas and concepts
Scientific-Historical Essays
Saint-Petersburg
Borey Art
2000

УДК 5.75
ББК 28.04

Голубовский М. Д.

Век генетики: эволюция идей и понятий. — СПб.: Борея Арт, 2000. — с. 262.

ISBN 5-7187-0304-3

На основе нетрадиционных подходов в истории науки проанализирован ряд парадоксов в драматической вековой истории генетики, начиная с судьбы законов Менделя и кончая долгим непризнанием идей первооткрывателя подвижных элементов Барбары МакКлинток. Задержки или лаг-период в 25–30 лет в признании новых идей истолкованы как нормальный в науке феномен, имманентно связанный с природой самого научного творчества и поведением научного сообщества. Показано, что в сложном взаимодействии генетики с дарвиновской теорией эволюции каждый крупный шаг в развитии генетики приводил к ограничению постулатов селектогенеза (дарвинизма) и признанию важности номогенетического компонента. Подробно проанализированы резкие изменения в системе взглядов на организацию генома и формы наследственной изменчивости, вызванные серией непредсказуемых открытий 70–80-х годов. Показана важная роль принципа облигатности – факультативности в структуре и функции генома и разных форм неканонической (не мутационной) наследственной изменчивости. Впервые сопоставлены постулаты классической и современной генетики, ведущие к ревизии ряда давно и прочно устоявшихся положений, например, о ненаследовании возникших в ходе онтогенеза признаков. Специальная глава посвящена значению явлений в области неканонической наследственной изменчивости для теории и практики медицины.

Рецензенты:

доктор биологических наук Я. М. Галл
доктор биологических наук А. Л. Юдин

Golubovsky M. D. The Century of Genetics: Evolution of Ideas and Concepts

The book contains historical and scientific analysis of new discoveries in genetics, their impact on theory of evolution and medicine. The main attention is given to drastic changes on eukaryotic genome organization and hereditary variation since last 15–20 years.

There were detailly overviewed series of unpredictable discoveries that gave birth to the conception of dynamic genome. The new conceptual approach to the description of eukaryotic hereditary system is presented, so called obligate—facultative principle in organization and function of hereditary system. The set of postulates of both classical and modern mobile genetics is compared. It was shown the great importance of different forms of noncanonical, non-mendelian hereditary changes for theory and practice of medicine.

The book is orientated on biologists, medical geneticists and students interested in history and essence of current genetics.

Reviewers: Professors Ya. M. Gall and A. L. Yudin

ISBN 5-7187-0304-3
© М. Д. Голубовский, 2000
© M. D. Golubovsky, 2000

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	8
Глава 1. Историко-методологические основания исследования	17
1.1. О полярных подходах к истории науки: диалог.....	17
1.2. Концепция личностного знания.....	19
1.2.1. Неявное знание и его особая роль в биологии.....	19
1.2.2. Концептуальные открытия.....	21
1.2.3. Комплекс Пигмалиона и принцип сочувствия.....	24
1.2.4. Обратное соотношение между правильностью и точностью.....	27
1.3. Плюралистическая методология в истории науки.....	29
1.3.1. Принцип несовместимости и контраста.....	29
1.3.2. Многообразие эвристик. Особенности биологии.....	32
Глава 2. Генетика и теория эволюции. Динамика взаимодействия	38
2.1. Синтетическая теория эволюции. Традиции и утраты.....	41
2.2. Генетический антидарвинизм в период становления генетики.....	44
2.2.1. Номогенетический аспект законов Менделя.....	46
2.2.2. Ограничение сферы отбора: понятия генотипа и фенотипа.....	50
2.2.3. Мутационная теория де Фриза в аспекте видообразования.....	51
2.2.4. Мутационное видообразование и биогеография. Исследования Виллиса и их оценка де Фризом.....	59
2.2.5. Номогенетические аспекты закона гомологических рядов.....	63
2.2.6. Неадаптивные процессы в эволюции.....	66
2.2.7. О восприятии концепции макроэволюции.....	67
2.2.8. Заключение по разделу 2.2.....	74
2.3. Неполнота хромосомной теории наследственности как фундамента СТЭ.....	76
2.3.1. Понятие "мутация": дилемма точности и полноты.....	77
2.3.2. Концепция "главной молекулы" и редукционизм.....	78
Глава 3. Переход от классической к "подвижной" генетике на рубеже 80-х годов	81
3.1. Количество ДНК в эволюции видов или С-парадокс.....	81
3.2. Методическая революция в молекулярной генетике.....	82
3.3. История открытия мобильных элементов.....	84
3.3.1. Первые попытки анализа нестабильных генов (1914—1941).....	85
3.3.2. Гипотеза МакКлинток и отношение к ней.....	87
3.3.3. Инсерционный мутагенез и вспышки мутаций у дрозофилы.....	89
3.3.4. Открытие мобильных элементов у прокариот и их иерархия.....	91
3.3.5. Мобильные гены эукариот: случайность и целевой поиск.....	92
3.4. Мозаичность генов эукариот: непредсказуемое открытие.....	96
3.4.1. "Почему гены кусками?" — необычная судьба заметки Гилберта.....	97
3.5. Дискуссия по эгоистичной ДНК.....	100
3.6. Что есть ген?: от Моргана до наших дней.....	102
3.7. Общее заключение. Сопоставление парадигм в генетике.....	110
Глава 4. Обобщенная концепция генома. Облигатно-факультативный принцип структуры и функции	113
4.1. О семантической динамике понятий. Примеры из генетики.....	113
4.2. О понятиях "наследственность", "генотип" и "геном".....	114
4.3. Системные свойства клетки.....	117
4.4. Подразделение генома на две подсистемы. Облигатный и факультативный компоненты.....	119
4.4.1. Взаимодействие облигатного и факультативного компонентов.....	122
4.5. Два компонента генотипа — две формы наследственной изменчивости. Мутации и вариации.....	124
4.6. Эпигенетическая изменчивость.....	127
4.6.1. Динамическая наследственность: теоретические предпосылки.....	127
4.6.2. Концепция эпигена: понятийная и логическая схема.....	132
4.6.3. Транспозоны и эпигены.....	134
4.6.4. Эпигенетические изменения структуры хромосом.....	136
4.7. Сопоставление трех форм изменчивости; мутационной, вариационной и эпигенетической.....	143

Глава 5. Некоторые проблемы теории эволюции в их соотношении с современной генетикой.....	147
5.1. Наследственные изменения как процесс. Вехи познания.....	147
5.1.1. Наследственные изменения как ошибки матричных и генетических процессов.....	150
5.1.2. Адаптивные преобразования генома в ответ на вызов среды.....	157
5.1.3. Дискуссия об адаптивных или отбор-зависимых мутациях.....	161
5.2. Ревизия проблемы наследования приобретенных признаков.....	166
5.2.1. Факультативные элементы и наследование приобретенных признаков.....	168
5.2.2. Передача в ряду поколений эпигенетических изменений. Опыты П. Г. Светлова.....	172
5.2.3. Наследственные изменения и пищевой режим.....	173
5.2.4. Динамическая память и наследование приобретенных признаков.....	174
5.3. Наследственность и инфекция. Горизонтальный перенос и симбиоз...	175
5.4. Вирусы и информационный обмена в биосфере.....	184
5.5. Информационный фактор в эволюции.....	189
5.6. Автогенез на уровне ДНК и хромосом, эволюционно-генетический потенциал и видообразование.....	195
5.7. Заключение. Наследственная изменчивость в классической и современной генетике.....	201
 Глава 6. Некоторые историко-научные уроки.....	203
6.1. Лаг-период "непризнания" в 25 и более лет – инварианта для судьбы крупных открытий.....	203
6.2. Сопоставление судьбы открытий Менделя и МакКлинток.....	204
6.3. О причинах непризнания открытия Барбары МакКлинток.....	211
 Глава 7. Медицинская генетика и неканонические формы наследования.....	218
7.1. Мобильные элементы, ретровирусы и наследственные изменения.....	218
7.2. Наследственные изменения и онтогенез.....	223
7.3. Переключение генов и импринтинг в аспекте медицинской генетики.....	225
7.3.1. Эпигенетика детерминации пола.....	226
7.3.2. Инактивация X-хромосомы как эпигенетическое изменение.....	229
7.3.3. Геномный импринтинг и аномалии оплодотворения.....	231
7.3.4. Импринтинг хромосом и генов.....	235
7.4. Новый тип нестабильных мутаций.....	236
7.4.1 Экспансия повторов: парадоксы нестабильности.....	237
Общее заключение.....	240
Литература.....	244

ВВЕДЕНИЕ

Генетика оформилась как наука в начале XX века после переоткрытия законов Менделя. Бурный вековой период ее развития ознаменован в последние годы расшифровкой нуклеотидного состава геномной ДНК десятков видов вирусов, бактерий, грибов и вслед за ними ряда многоклеточных организмов — растение арабидопсис, *Arabidopsis thaliana*, круглый червь нематода *Caenorhabditis elegans*, два вида мушки-дрозофилы. Полным ходом идет секвенирование ДНК хромосом важных культурных растений — риса, кукурузы, пшеницы. В 2000 году в рамках международной программы был полностью расшифрован нуклеотидный состав двух хромосом человека (21-я и 22-ая пары) и вчерне секвенирован вариант всего генома. Эти биотехнологические достижения можно сравнить, пожалуй, с выходом человека в космос и высадкой на луну.

Генная терапия наследственных болезней, производство генетически измененных форм растений, успешное соматическое клонирование млекопитающих (овечка Долли), появление молекулярной палеогенетики — другие впечатляющие реалии науки в конце ее 100-летней истории. Генетическая инженерия и биотехнология с ясностью их методов, задач и публичной эффектностью успехов трансформировали облик генетики. Вот один эпизод. После 1998 г., как пишут авторы современной сводки (Баранов В. и др., 2000), "началась беспрецедентная гонка между 1100 учеными мирового сообщества проекта "Геном человека" и частной акционерной фирмой "Celera Genomics", — гонка, кто первым секвенирует весь хромосомный геном человека. Фирма, сконцентрировав мощную компьютерную базу и робототехнику, вырвалась вперед. Однако ее явные намерения извлекать выгоду от патентования состава фрагментов ДНК человека были благоразумно приостановлены вердиктом: "Что создано Природой и Богом, не может патентоваться человеком".

Мог ли представить такую фантазмагорическую картину гонки основатель генетики Грегор Мендель, неспешно проводя год за годом в тиши монастырского садика свои опыты по выяснению законов наследования признаков? Финансирование гонки и участие в ней тысяч специалистов основаны прежде всего на постулате или вере, что в генетике и биологии сейчас нет ничего более настоящего, нежели тотальная расшифровка нуклеотидного состава ДНК: это напрямую может решить главные загадки и проблемы генетики и биологии в целом. Как золотой ключик от потайной кладовой в сказке о Буратино. Но упования о золотом ключике столкнулись с непредвиденной реальностью и парадоксами. Оказалось, что лишь 3–5% генома человека кодирует белки и, возможно, еще около 20% участвует в регуляции действия генов в ходе развития. Какова же функция и есть ли она у остальных фракций 75 % ДНК генома, остается совершенно не ясным. Гены в геноме сравнивает с небольшими островами в море неактивных неинформационных последовательностей. Не привели ли в какой-то степени колоссальные усилия по тотальному секвенированию геномов к сказочной ситуации — принести то, не зная чего?

С особой остротой высветилась и другая, более принципиальная проблема: а все ли наследственные изменения клеток и организмов связаны с изменениями ДНК? После расшифровки генетического кода и механизмов синтеза белка, после успехов генной инженерии трудно было не поддаться соблазну, что уже достигнуто практически полное знание о природе наследственности. Большинство исследователей оказалось плохо подготовленными к пониманию смысла и значения ряда экзотических и трудно объяснимых явлений в области неканонической (неменделевской и неморгановской) наследственной изменчивости. Неожиданно в конце XX века вопрос о том, каковы границы и спектр наследственной изменчивости, вышел за рамки чисто академических дискуссий. Годы 1996–2000, возможно, войдут в историю и такими событиями, когда одно из явлений неканонической наследственности стало вдруг предметом острых политэкономических дебатов глав правительств и парламентариев Европы.

Речь идет об эпидемии болезни "бешеных коров". Эта болезнь стала распространяться в Англии в 80-е годы после регулярных добавок в корм коров белков из утилизированных голов овец, среди которых встречались овцы, больные нейродегенеративной болезнью (скрэпи или почесуха). В свою очередь, сходная болезнь начала передаваться людям при поедании мяса больных коров. Оказалось, что инфекционным агентом являются не ДНК или РНК, а белки, названные прионами (от англ. prions — protein infectious particles — белковые инфекционные частицы). Проникая в клетку-хозяина, прионы навязывают свою болезнетворную конформацию нормальным белкам-аналогам. Открыватель прионов С. Прузинер (Нобелевская премия 1997 г.) в итоговой статье вспоминал о "большом скепсисе", который в начале 80-х годов вызвала его идея о том, что "инфекционные агенты состоят из белков и ничего более. В то время это положение было еретическим. Догма требовала, чтобы носители трансмиссивных болезней имели генетический материал — ДНК или РНК" (Prusiner, 1995).

Как это не раз бывало в разные периоды истории науки, некие исключения из общепринятых схем, досадные облачки или экзотика оказывались распространенными в природе явлениями. Так случилось и с прионами. Впервые с ними исследователи столкнулись еще в 60-е годы. Однако в то время генетическая семантика прионов не была адекватно распознана, и их поведение атрибутировалось в рамках классических генетических представлений ("медленные вирусы" животных или особый тип супрессорных мутаций у дрожжей). Теперь выясняется, "феномен прионов не является экзотикой, характерной для млекопитающих, а скорее — частным случаем общебиологического механизма, лежащего в основе эпигенетического наследования" (Инге-Вечтомов, 2000). "Центральную догму" молекулярной биологии приходится ревизовать и внести возможность копирования, модифицирования и межвидовой горизонтальной (по типу инфекций) передачи наследуемой конформации белков.

Для историка науки здесь любопытен парадокс, почему в такой стремительно развивающейся области, как молекулярная биология, свободная конкуренция идей зачастую уступает место догмам, которые прокламируются, быстро принимаются абсолютным большинством на веру, ревниво охраняются как миф, но вскоре оказываются ограниченными или несостоятельными. Один из возможных диагнозов назвал патриарх молекулярной биологии,

член Национальной академии наук США Эрвин Чаргафф (родился в 1905 году в г. Черновицы, окончил Венский университет). С его именем связано открытие в начале 50-х годов регулярности в парных соотношениях пуриновых и пиримидиновых оснований в молекулах нуклеиновых кислот. Это знаменитое "правило Чаргаффа" явилось предтечей открытия двойной спирали ДНК. Чаргафф в ряде своих критических эссе ностальгически вспоминает об ушедшей атмосфере и ценности золотого века науки: "Тогда еще можно было ставить эксперименты в прежнем смысле этого слова. Сейчас все трудятся над "проектами", результат которых должен быть известен заранее, иначе не удастся отчитаться в непомерных ассигнованиях, которых требуют эти проекты... Никто не опасался, что его немедленно ограбят, как это почти неминуемо происходит сейчас. Симпозиумов тогда созывалось немного, а их участники не представляли собой полчища голодной саранчи, жаждущей новых областей, куда можно еще вторгнуться" (Чаргафф, 1989).

Чаргафф с тонким сарказмом описывает первородный грех, который сопутствовал рождению и становлению молекулярной биологии после открытия двойной спирали ДНК. "Одно из главных несчастий моего времени — манипулирование человечеством с помощью рекламы. В области науки эта злая сила долгое время не проявляла себя. Однако, к тому времени, когда появилась на свет молекулярная биология, все механизмы рекламы были готовы к бою. И вот тут-то сатурналия и разыгралась в полную силу. Все трудности, например, даже сейчас не очень понятный механизм расплетания гигантских двуспиральных структур в условиях живой клетки, просто отбрасывались с той самоуверенностью, которая позднее так ярко проявилась в нашей научной литературе. Это был тот самый дух, который вскоре принес нам "центральную догму", против чего я выступил, по-моему, первым, потому что никогда не любил наставников-гуру, пусть даже и с докторским дипломом. Я увидел в этом первые ростки чего-то нового, какой-то нормативной биологии, которая повелевает природе вести себя в соответствии с нашими моделями" (Чаргафф, 1989).

Мнение Чаргаффа, при всей его саркастической меткости и красивых метафорах все же настоено на личных вкусах и предпочтениях. Ведь вполне естественна эмоциональная реакция сообщества, если сделано важное открытие или крупное достижение в сфере науки и техники. Людям свойственен комплекс Пигмалиона. Однако, в современных условиях действительно происходит резкое усиление действия "демона авторитетов" благодаря скорости и легкости телекоммуникаций. Другая причина возникновения скоротечных догм, отмеченная Чаргаффом, связана с неизбежной специализацией и понижением общебиологического тезауруса и интереса к истории и методологии науки.

Уместно привести сходное саркастическое высказывание другого известного молекулярного биолога старшего поколения Сиднея Бреннера. Немецкий генетик Мюллер-Хилл, автор вышедшей в 1996 г. книги об истории открытия оперонов у бактерий, сетует, что для молодых исследователей история науки как бы не существует, и они не представляют себе длинного и извилистого пути, приведшего к современному уровню знаний. В рецензии на эту книгу С. Бреннер с характерным английским юмором пишет, что он придерживается иной точки зрения: нет, история науки входит в круг интересов молодых молекулярных биологов, но только они делят ее на две эпохи: последние два года и все остальное до того (Brenner S., 1997).

Классик отечественной цитофизиологии В. Я. Александров обычно охлаждал пыл не в меру ретивых молодых молекулярных биологов "образца 70-х годов" напоминанием, что, например, за привычной, вошедшей во все учебники схемой "информационная РНК переходит из ядра в цитоплазму" — скрывается бездна нашего незнания. Александров оказался пророком. На рубеже 90-х годов была осознана многоступенчатость и сложность явлений внутри- и межклеточного транспорта макромолекул.

Открытие в 1953 г. двойной структуры ДНК было несомненным ярким триумфом менделизма и хромосомной теории наследственности. Однако, вновь обращаясь к мудрой мысли В. Я. Александрова, динамика науки такова, что за успехи в одной области часто приходится расплачиваться забвением или пренебрежением к другим не менее важным областям. Так и случилось после 1953 года. С этого времени всякое наследственное изменение стало связываться исключительно с изменением в тексте ДНК или в структуре хромосом (генные, хромосомные и геномные мутации). Такого рода мутации считались редкими, случайными неупорядоченными событиями. Эти свойства отождествлялись вообще с любыми наследственными изменениями и легли в основу традиционных постдарвиновских схем эволюции. Описанные же ранее и вновь обнаруживаемые разного рода не мутационные наследственные изменения, к примеру, связанные со свойствами цитоплазмы, считались редкостью и были вытеснены на периферию (Sapp, 1987).

Именно приверженность большинства генетиков догме во многом объясняет неприятие или долгое недоверие к открытию Барбарой МакКлинток (начало 50-х годов) мобильных генетических элементов и опосредованных ими неканонических наследственных изменений. Поскольку эти элементы нельзя было в то время точно локализовать, подсчитать и "материализовать", то их существование ставилось под сомнение или считалось какой-то редкой аномалией.

Не вписывались в моргановскую парадигму и изменения в области динамической (эпигенетической) наследственности. Еще в 1955 г. на симпозиуме "Химические основы наследственности" исследователь генетики простейших Дэвид Нэнни привел факты о распространенности у простейших индуцируемых средой и достаточно легко обратимых определенных наследственных изменениях. Нэнни выступил против абсолютизации концепции "главных молекул". Теперь сфера эпигенетических изменений резко расширилась — эффект положения, импринтинг, глушение генов при транскрипции.

Тотальное секвенирование геномной ДНК вовсе не избавило от вечных вопросов, что же считать геном, каковы их границы и сколько их в геноме. Не исключено, что "после завершения программы "Геном человека" определение понятия "ген" будет снова подвергнуто ревизии" (Баранов В. С. и др., 2000). Вековая семантическая динамика понятий "ген" и "мутация" достойны особого изучения. Интересный и содержательный анализ этой динамики за первые 65 лет развития генетики сделан в книге "Ген. Критическая история", написанной учеником

нобелевского лауреата Дж. Меллера Аланом Карлсоном (Carlson A., 1966). Этой же проблеме, как она видится после новых открытий в молекулярной генетике, посвящена вышедшая в 2000 году в Кэмбридже коллективная монография исследователи из разных стран, красноречиво названная "Концепция гена в развитии и эволюции. Исторические и эпистемологические перспективы" (The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives, 2000). Проблематика этой книги во многом созвучна настоящим очеркам.

Чтобы дать представление о глубине трансформации и ревизии многих классических понятий и представлений в генетике, воспользуемся приемом контраста и метафор: "Устойчивость геномы подобна устойчивости атома. Как атом "равнодушен" к своему пребыванию в молекуле, так "равнодушен" к своему окружению ген. Ни наличие разнообразных наборов в других локусах, ни наличие отличающегося от него партнера в другой хромосоме в том самом локусе, где лежит он сам, не меняют химического состава гена. Безотносительно к тому, осуществил он свое действие в биосинтезе или его команды оказались заглушенными сигналами, которые подают другие гены, он передается в неизменном виде из поколения в поколение и вероятность его передачи ни в какой связи с его участием в биосинтезе не стоит. Как атом кислорода не хранит воспоминания о своем пребывании в составе воды, или углекислоты, или оксида кремния, так не хранит воспоминания о своем прошлом ген" (Берг, 1993, с. 259).

В этом ярком метафоричном описании основных постулатов классической генетики почти все сейчас подлежит ревизии (Голубовский, 1994, 1999). Устойчивость геномы или нити ДНК в составе хромосом вовсе не подобна устойчивости атома, а регулируется целой системой ферментов, контролирующих три **матричных** процесса — Репликацию, Транскрипцию и Трансляцию, и три **собственно генетических** процесса — Репарацию, Рекомбинацию и Сегрегацию нитей ДНК и хромосом. Обнаружены и каждый год открываются новые "гены метаболизма ДНК". Их белковые продукты образуют комплексы, которые следят за устойчивостью нитей ДНК, надежностью их репликации и рекомбинации, корректируют однонитевые и двунитевые повреждения. В свою очередь, степень активности этих комплексов весьма чувствительна к физиологическому статусу клетки. Устойчивость ДНК и темп мутаций могут в случае клеточного стресса меняться в десятки и сотни раз.

Партнер в гомологичном локусе хромосомы способен изменять характер активности гена-гомолога, вызывая его химическую модификацию (степень метилирования оснований ДНК) или характер его экспрессии в ряду клеточных поколений. Сюда относятся феномены парамутации, трансвекции и разнообразные, так называемые, гомолог-зависимые эффекты. Гены эукариот способны хранить память о своем прошлом, например, о том, побывали ли они в составе мужского или женского геномного типа — и, соответственно, химически модифицироваться, меняя при этом характер своей активности. Этот феномен известен как генный и хромосомный **импринтинг**.

Сложный характер упаковки нуклеопротеидных комплексов в составе хромосом также модулирует работу генов вплоть до полного их глушения (gene silencing). Учитывая эпигенетическую модуляцию в проявлении и выражении любого наследственного признака, загодя нельзя сказать, связан ли данный фенотип со структурными изменениями в тексте ДНК или с изменениями состояния генов, степенью их активности на уровнях транскрипции или трансляции. Регуляция состояний генетических локусов образует сферу динамической или эпигенетической наследственности. Здесь возможны массовые определенные обратимые наследственные изменения, индуцируемые обычными средовыми факторами.

Если взять вышедшее в 1985 году второе издание авторитетной сводки "Гены" Б. Льюина (1987), используемое во всем мире как одно из основных руководств в области молекулярной генетики, то в списке терминов мы не найдем "импринтинг", "парамутация", "сайленсинг" и даже обобщающего понятия "эпигенетика" или "эпигенетические изменения". Но вот прошло около 10 лет и под эгидой известной лаборатории в Колд Спринг Харборе, где долгие годы работала МакКлинток, вышла специальная коллективная сводка "Эпигенетические механизмы генной регуляции" ("Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation", 1997). Очень характерно посвящение книги:

"This book is dedicated to Barbara McClintock, who lived to see epi-genetics become a recognized discipline, and also to numerous investigators who contributed to the field before the importance of epigenetic mechanisms was widely understood" {"Книга посвящена Барбаре МакКлинток, которой удалось при жизни увидеть эпигенетику признанной дисциплиной, а также многим другим исследователям, работавшим в этой области, прежде чем эпигенетика стала общепризнанной"}. Благодатное поле для историков генетики — проследить за становлением и признанием идей в области эпигенетики.

Настоящие очерки имеют гибридный и несколько эклектичный характер. Изложение во многом основано на личном опыте автора в области экспериментального исследования явлений мутационного процесса, генной нестабильности в природе и поведения мобильных элементов. Хотелось также осмыслить другие аспекты проблематики непостоянства генома. Мне представлялось интересным взглянуть на трансформацию представлений, конфликты и парадоксы в истории генетики с оригинальных историко-научных позиций, обсуждаемых в работах А. А. Любищева (1975, 1982, 2000). Концепция личностного знания, развитая известным физико-химиком и историком науки М. Полани (1985), нетрадиционные подходы эпистемолога Л. Фейерабенда, а также идеи, высказанные в работах философа и культуролога Ю. А. Шрейдера оказались не только созвучны моим эмоционально-интуитивным ощущениям и переживаниям, но и вполне продуктивными в попытках по новому взглянуть на некоторые парадоксы в истории генетики.

Очерки по своему жанру вовсе не претендуют на какой-либо всеобъемлющий анализ проблемы, обозначенной в названии книги. Они во многом пристрастны и субъективны. Очерки были готовы к печати в 1996 году, но публикация стала возможной лишь в 2000 г. Я внес лишь необходимые уточнения и новые ссылки. Что касается выбора сюжетов и их истолкования, то я вполне следовал тезису И. Лакатоса (1978): "История науки есть история событий, выбранных и интерпретированных каким-то нормативным образом".

Подходом к анализу проблем истории науки и общим стилем я во многом обязан Александру Александровичу

Любищеву (1890–1972), его статьи, книги и память о личном общении оказывают на меня глубокое влияние и ныне. Многие общегенетические вопросы, затронутые в очерках, обсуждались в беседах с Владимиром Яковлевичем Александровым (1906–1995), его мудрость и оригинальные концепции в области цитофизиологии и клеточной регуляции помогли мне в попытке целостного описания наследственной системы. В. Я. Александров первым внимательно и благосклонно прочел начальный вариант рукописи.

Я глубоко благодарен Роману Вениаминовичу Хесину (1922–1985) за постоянный интерес и поддержку моих экспериментальных исследований по нестабильности генов и вспышкам мутаций в природе, а также за личные встречи, обсуждения. Выход в свет в 1984 года его труда "Непостоянство генома" повлиял на всю атмосферу эволюционно-генетической проблематики; без знакомства с этой выдающейся книгой трудно представить адекватную ориентацию в области современной генетики и сопредельных с ней аспектов эволюции.

Особую признательность за многолетние плодотворные дискуссии, бесконечную доброжелательность я хотел бы выразить моему коллеге и другу Л. З. Кайданову (1936–1998), безвременно ушедшему из жизни. Длительное общение и затем сотрудничество с Р. Н. Чураевым позволило глубже уяснить разные аспекты динамической наследственности и выдвинутую им концепцию эпигена. Очень помогли советами и замечаниями рецензенты рукописи Я. М. Галл и А. Л. Юдин, исследования которого в области эпигенетической наследственности не перестают поражать меня своей красотой и убедительностью.

Неизменную творческую и организационную поддержку в публикации материалов очерков оказывал Э. И. Колчинский. Неожиданный неподдельный интерес к проблематике очерков, убеждение в необходимости их публикации и помощь в этом отношении далекого от генетики молодого эволюционного физиолога А. Ю. Богдановой позволили мне преодолеть скепсис и поверить, что усилия, потраченные на публикацию, не окажутся напрасным "бесплодным жаром".

Несомненно, вся работа была бы невозможна без многолетней интеллектуальной и эмоциональной поддержки, воодушевления и творческого соучастия со стороны И. Н. Голубовской. Я очень благодарен моей дочери Ю. М. Голубовской за творческую компьютерную помощь при подготовке рукописи.

Глава 1. Историко-методологические основания исследования

"Научные идеи не могут не стареть, не стареют лишь лженаучные — они гибнут, минуя фазу старения"

В. Я. Александров
"Реактивность клеток и белки"

"Я не нахожу природу столь прямолинейной и рациональной. Что меня изумляет — это не ее элегантность и совершенство, но скорее ее состояние: она такова, как она есть и никакая другая. Я представляю природу в виде хорошенькой девушки. Благородной, но не совсем опрятной. Немного взбалмошной. Немного бестолковой в работе. Делаящей то, что она может, тем, что находится у нее под рукой. Отсюда исходит моя готовность к самым непредсказуемым ситуациям."

Франсуа Жакоб
"The stature within. An autobiography"

1.1. О полярных подходах к истории науки: диалог

По удивительному совпадению в 1975 г. были опубликованы историко-научные размышления биофизика и молекулярного биолога М. В. Волькенштейна, названные "Трактат о лженауке" и "Уроки истории науки" зоолога–эволюциониста и философа А. А. Любищева (Волькенштейн 1975; Любищев 1975). Взгляды двух ученых, обсуждающих одни и те же методологические проблемы биологии и науки в целом, оказались столь полярными, что их высказывания можно представить в виде своеобразного эпистолярного диалога:

М. В.: *Ценность относительной истины абсолютна. То, что однажды добыто наукой останется навсегда. Познание движется неравномерно, но поступательно.*

А. А.: *Возможен и другой взгляд на развитие науки, при котором прогресс науки не сводится к накоплению достоверных истин, а рассматривается как смена целых систем научных и философских постулатов.*

М. В.: *Попытки возрождения уже опровергнутых представлений имеют лженаучный характер.*

А. А.: *Прошлое науки — не кладбище с могильными плитами, а собрание недостроенных архитектурных ансамблей, многие из которых были незакончены не из-за порочности замысла, а из-за несвоевременного рождения проекта или из-за чрезмерной самоуверенности строителей.*

М. В.: *Да, бывали случаи в истории науки, когда первоклассные открытия не получали признания крупных ученых. Сейчас такие случаи становятся редкими, ибо научные методы развиты всесторонне и наука делается коллективно.*

А. А.: *Каждый период смотрит свысока на предыдущий и высказывает против него то, что впоследствии будет сказано о нем самом... Слишком соблазнительно уверовать в правоту сегодняшних научных концепций, в то, что, наконец-то, здание науки стоит на безупречном фундаменте и нуждается лишь в планомерной достройке.*

Понятию "лженаука" в трактате М. В. Волькенштейна придается такой расширительный смысл, что в разряд ее попадает и то, "что противоречит ранее установленным фактам и закономерностям", и работы, которые написаны специалистами в других областях или дилетантами, и даже работы, в которых есть "попытки возрождения уже опровергнутых представлений". М. В. Волькенштейн полагает, что теперь, когда "научные методы развиты

всесторонне и наука делается коллективно", можно легко отделить факты от артефактов и отнести определенные взгляды к лженауке. В полном соответствии с таким подходом (его можно назвать традиционным, или позитивистским), он упоминает о парапсихологии как о "хорошо известном направлении лженауки" и высказывает твердое убеждение, что по аналогии со вторым началом термодинамики нет смысла дискутировать по поводу "закона наследования приобретенных признаков". И предлагается: бороться и не публиковать! (Волькенштейн, 1975).

Но у генетика возникает, к примеру, вопрос: кто и как сформулировал упомянутый закон, какова сфера его действий и ограничений? Ни в современных учебниках, ни в "Генетическом и цитогенетическом словаре" (1967) упоминаний о таком законе нет. Вот законы Менделя есть! Проблема наследования приобретенных в ходе онтогенеза признаков или модификаций могла считаться закрытой в рамках классической моргановской генетики, где все наследственные изменения сводились к мутациям. Но организация наследственной системы и сценарии наследственных изменений оказались гораздо разнообразнее, допуская и наследование онтогенетических вариаций (Хесин, 1984; Голубовский, 1985, 1999). Вполне закономерно, что вышедший в конце 1991 года международный ежегодник по генетике открывается статьей Отто Ландмана "Наследование приобретенных признаков" (Landman, 1991). Автор рассматривает около 10-и систем, где экспериментально установлен этот феномен. Статья написана спокойно без ажиотажа, в ней старые и новые факты сводятся в систему, используя современное молекулярное истолкование. Несомненно, необходима ревизия этой давней проблемы (Голубовский, 2000). Далее мы вернемся к ее рассмотрению.

Вызвало возражение и безапелляционное отвержение М. В. Волькенштейном некоторых направлений биофизики (Шноль С. Э., 1982). Традиционный подход, столь ярко представленный в "Трактате о лженауке", отличает вера в обладание объективным знанием, ригоризм и стремление отгородиться от нестандартных видов познавательной деятельности. Критика традиционного взгляда о том, что в науке путь к истине один, а лишь заблуждений много, была высказана А. А. Любищевым еще в 1925 г., (впервые, пожалуй, в отечественной биологии и истории науки) в его большой статье: "О природе наследственных факторов" (Любищев А. А., 1925). Более подробно его мысли были развиты в опубликованной уже после смерти работе "Уроки истории науки", подготовленной к печати математиком, философом и культурологом Ю. А. Шрейдером (Любищев, 1975; 2000; Шрейдер Ю., 1982).

А. А. Любищева можно считать предтечей произошедшей в 60-е годы в философии и гносеологии резкой смены представлений об основаниях, целях и принципах развития науки, о том, где проходит граница и есть ли она между научным и ненаучным знанием (см. сборник "Заблуждающийся разум", 1990). Особенно интересны концептуальные подходы М. Полани (1985) и Пауля Фейерабенда (1986), которые представляются мне весьма продуктивными при анализе динамики развития генетики, смены ее постулатов и драматичного взаимодействия с теорией эволюции.

1.2. Концепция личностного знания

1.2.1. Неявное знание и его особая роль в биологии

М. Полани (1891–1976), английский философ и историк науки, в первый период своей научной деятельности успешно работавший в области физико-химии, уже в предисловии своей книги "Личностное знание" (опубликована впервые в 1958 г., русский перевод 1985 г.), ясно заявляет о своей позиции: *"Я отказался от идеала научной беспристрастности. В точных науках этот ложный идеал, пожалуй, не приносит большого вреда, поскольку ученые им нередко пренебрегают. Но в биологии, психологии и социологии его влияние оказывается разрушительным, искажающим все наше мировоззрение даже за пределами собственно науки"* (М. Полани 1986, с. 18). Стержень концепции М. Полани — существование двух типов знания — явного, вербализуемого, выражаемого в словах и знаках, и неявного знания, скрытого, подразумеваемого или имплицитного.

Целостные свойства сложной системы не могут быть познаны лишь изучением отдельных элементов. Постигание целостных свойств невозможно без интуиции, субъективного отношения к объекту познания. Многими фактами из истории науки М. Полани обосновывает тезис, что в каждом акте познания присутствует страстный вклад познающей личности. Это не добавка, а необходимый элемент знания об объекте. Неявное знание не вербализуется, а существует как предчувствие, предсознание, в форме персональных символов или образов. Эти неявные личностные элементы осознаются не сами по себе, а лишь посредством их вклада в постижение целого. Неявное знание не осознается даже самим исследователем, экспертом. Иными словами, не только два пишем – три в уме, а зачастую просто не осознаем или не ведаем сколько "в уме". Знание систематики о морфологии вида и различиях между близкими видами, знание топографии тела, которым обладает хирург, или оценка сложной позиции шахматным мастером — все это относится к невербализуемому, подсознательному знанию.

Специалисты могут сформулировать некоторые общие принципы своей работы и указать на ключевые моменты своей практической деятельности, но *"знают они все же гораздо больше, чем могут выразить в словах, они знают эти принципы и признаки практически, не эксплицитно, не как объекты, а в качестве инструментов, неразрывно связанных, с их интеллектуальными усилиями, направленными на постижение той ситуации, с которой сталкиваются. И в этом своем качестве периферическое знание невыразимо в словах"* (Полани, 1985, с. 130).

Справедливость концепции личностного знания подтвердилась в работах по использованию ЭВМ в качестве средства представления знаний, которые привели к рождению новой научной дисциплины — когнитологии. Когнитология исследует способы выявления, вербализации, представления в виде логических символов знаний от эксперта–профессионала. Здесь-то и выяснилось, что эксперт, знания которого хотят заложить в машину, не знает

сам не только границ своего знания, но и не всегда в состоянии по своей воле вызвать любой фрагмент своего знания и поставить его под контроль сознания. "От эксперта нельзя требовать и соотношения своего знания с общепринятыми мнениями других экспертов, нельзя требовать обоснования его собственных суждений" (Шрейдер, 1986). Задача когнитолога — особыми приемами приблизиться к неявному знанию, слитому с личностью эксперта.

1.2.2. Концептуальные открытия

Интеллектуальное превосходство человека над животными состоит прежде всего в возможности языкового представления, мыслительного процесса, а, во-вторых, в оперировании знаками, символами. "Символическая, словесная презентация открывает возможность оперировать символами и понятиями и резко расширяет интеллектуальные возможности человека. Почему же мы позволяем нашим понятиям направлять весь ход и течение наших мыслей? Потому что верим, что присущая им рациональность является залогом того, что они соприкасаются с реальностью, схватывают какие-то ее аспекты", — делает вывод М. Полани (Ibid., с. 153).

М. Полани вводит важное для истории науки понятие "*концептуальное открытие*". Оно представляет собой удачный способ выразить неявное знание или неявно принимаемое допущение в ясной, доступной для других знаковой форме. Например, в истории химии такое концептуальное открытие было сделано итальянским химиком Станислао Канницаро (1826–1910), предложившим четко разграничить понятия "атом", "молекула", "эквивалент". На I-м Международном конгрессе химиков в Карлсруэ (1860 г.) он убедил химиков стать на позиции атомно-молекулярного учения, внеся ясность в запутанный вопрос о различии атомных, молекулярных и эквивалентных весов. Сегодня так же трудно представить, почему химики столь долго пользовались неточными понятиями, как решив задачу-головоломку, снова стать перед ней в тупик, — пишет М. Полани.

В истории генетики очень велика была роль концептуальных открытий, к которым следует отнести введение новых терминов, понятий, способов представления данных, символики, а также собственно концептуальных конструкций и открытий. Уже Г. Г. Мендель ввел буквенную символику для обозначения разных факторов и обозначения фенотипически контрастных и отличающихся по характеру доминантности–рецессивности состояний одного и того же наследственного фактора. Это дало возможность представить в ясной форме характер наследования признака в ряду поколений, установить количественные закономерности расщепления и анализировать его сложные случаи. Удивительна судьба понятия "ген". Оно было предложено В. Иогансеном в 1909 г., три года спустя после введения У. Бэтсоном термина "генетика". За сорок лет до появления понятия "ген" Ч. Дарвин в 1868 году предложил "временную гипотезу" пангенеза, согласно которой все клетки организма отделяют от себя особые частицы или геммулы, а из них, в свою очередь, образуются половые клетки. Затем Гуго де Фриз в 1889 г., спустя 20 лет после Ч. Дарвина, выдвинул свою гипотезу внутриклеточного пангенеза и ввел термин "панген" для обозначения имеющихся в клетках материальных частиц, которые отвечают за вполне конкретные отдельные наследственные свойства, характерные для данного вида. Геммулы Ч. Дарвина представляли ткани и органы, пангены де Фриза соответствовали наследственным признакам внутри вида.

Еще через 20 лет датский физиолог и генетик растений Вильгельм Иогансен счел "удобным пользоваться только второй частью термина де Фриза "ген" и заменить им неопределенное понятие "зачатка", "детерминанта", "наследственного фактора" (Иогансен, 1933, с. 122). При этом он решительно подчеркивал, что "этот термин совершенно не связан ни с какими гипотезами и имеет преимущество вследствие своей краткости и легкости, с которой его можно комбинировать с другими обозначениями". В. Иогансен сразу же образовал ключевое производное понятие "генотип" для обозначения наследственной конституции гамет и зигот в противоположность фенотипу. Термин "ген" получил распространение в значительной степени именно вследствие своих чисто знаковых, символических преимуществ. Он был использован и амплифицирован Т. Морганом, будучи "материализован" в его хромосомной теории наследственности как локус хромосомы.

Сам В. Иогансен до конца жизни вполне скептически относился к жесткой связи генов как элементарных единиц генотипа с локусами хромосом (этот скепсис оказался оправданным в перспективе). С некоторым смущением в июле 1926 г. он пишет в предисловии к третьему немецкому изданию, что "мое маленькое словечко "ген" в его отчетливом значении, по-видимому, пользуется теперь всеобщим признанием; и после того, как Т. Морган его вновь ввел в употребление, я его применяю в этих лекциях везде там, где оно уместнее, чем имеющее несколько смыслов слово "фактор" (Иогансен, 1933). Удачным оказалось и другая терминологическая новация В. Иогансена: он удалил окончание "морф" от термина В. Бэтсона "аллеломорф" и стал говорить просто об аллельных генах или аллелях.

В 1995 году американский генетик Эдвард Льюис получил Нобелевскую премию за исследование гомеозисных генов, которые определяют характер сегментации тела (план строения) у беспозвоночных и позвоночных животных. В кратком очерке истории проблемы он отдает дань В. Бэтсону, обладавшему удивительным чувством языка и способностью к удачной терминологизации и символизации явлений в области наследственности и изменчивости (Lewis, 1994). Наряду с номинацией самой науки генетики, В. Бэтсон изобрел термины гомо- и гетерозигота. И он же предложил термины "меристические признаки" и "гомеозис". В 1929 г. Е. И. Балкашина опубликовала на немецком языке исследование по феногенетике открытой ею мутации *aristopedia* у дрозофилы. Она пришла к выводу, что гомеозис может быть двух разных типов и обозначила каждый из них немецким термином. Но это важное подразделение вместе с терминологией осталось незамеченным, и Э. Льюис выражает сожаление, что В. Бэтсону не удалось дожить до этого открытия: уж он бы изобрел удачные англоязычные термины для открытия Е. И. Балкашиной и тем самым в определенной мере определил бы направление исследований (Lewis, 1994).

Таким образом, при историко-научном анализе целесообразно выделять два типа открытий или достижений: 1)

прямым образом основанных на экспериментальных данных и 2) открытий концептуальных, элементарным актом которых является введение новой символики, терминологии, понятия. Приведу некоторые примеры из истории генетики.

Рождение популяционной генетики датируется появлением в 1926 г. статьи С. С. Четверикова. В этой статье была развита целая серия концептуальных представлений, которые затем вскоре были замечательным образом экспериментально подтверждены. К таковым относятся представления о "мутационном давлении", о насыщении каждого вида гетерозиготными рецессивными мутациями, вследствие постоянно идущего мутационного процесса, о постоянно меняющейся "генотипической среде", на фоне которой происходит реализация каждого гена. Концептуальные открытия С. С. Четверикова на десятилетия определили направление экспериментальных работ в этой области. (Бабков, 1986; Воронцов Н., Голубовский, 1990).

Историко-научный подход позволил выделить и другие концептуальные открытия, сделанные в области популяционной и эволюционной генетики учениками и последователями С. С. Четверикова (Golubovsky, Kaidanov, 1994). К таковым можно отнести: концепцию генофонда и геногеографии, концепцию дрейфа генов или генетико-автоматических процессов. В сферу важных концептуальных нововведений входит формулирование принципов генетического анализа и системы терминов, необходимых для описания фенотипической реализации генотипа (пенетрантность, экспрессивность, специфичность, поле действия гена, генетическая конституция), концептуальная разработка цитогенетических методов контроля численности популяций насекомых-вредителей.

Замечательным примером чисто концептуального открытия является формулировка Г. Меллером в 40-х годах концепции "компенсации дозы гена". Г. Меллер исходил из хорошо известных к тому времени фактов важности дозы гена для его действия и проявления в системе генотипа. Однако до Меллера никто ясно не формулировал мысль, что организмы, у которых система определения пола основана на различии в числе половых хромосом, должны выработать определенный точный механизм компенсации дозы генов, локализованных в половых хромосомах. Например, женские особи у мух-дрозофил и у человека имеют конституцию XX, а мужские особи — XY. Y-хромосома на 90% генетически инертна и, стало быть, дефицит дозы генов X-хромосомы у самцов должен быть каким-то образом сбалансирован. Сформулированный Меллером концептуальный принцип на десятилетия определил экспериментальные поиски механизмов компенсации дозы у разных видов.

Оказалось, что в эволюции осуществляются разные сценарии. Так, у человека одна из двух X-хромосом в ходе онтогенеза инактивируется, причем неактивна в разных тканях и органах то одна, то другая из двух X-хромосом. Поэтому женские особи у млекопитающих в отношении действия генов X-хромосом мозаичны. У дрозофил повышена вдвое активность каждого гена в X-хромосоме самцов по сравнению с самками. А плоские черви выбрали другой сценарий — понизили в два раза активность дозы генов X-хромосом у самок. Этот пример, между прочим, иллюстрирует нередкий в эволюции живых организмов принцип: *единство целого при свободе частей* (Любищев, 1982).

1.2.3. Комплекс Пигмалиона и принцип сочувствия

Понятие "личностное знание" включает в себя не только то, *что* каждый исследователь и специалист в своем деле знает больше, чем может словесно выразить (явное, *вербализуемое* знание и имплицитное), но и то, как он познает и как осуществляет выбор из хаоса фактов. Науку нельзя считать чем-то объективным, независимо от ее эмоциональных корней. Страстность в науке, аргументирует М. Полани, это не просто субъективно-психологический побочный эффект, она имеет самостоятельный интеллектуальный характер и неразрывно связана с самой сутью познания. Именно эмоции, чувство интеллектуально прекрасного дают возможность различения фактов или концепций, имеющих или не имеющих научный интерес, и формируют чувство научной ценности.

Когда мы создаем понятие, пишет М. Полани, "Пигмалион, живущий в нас, всегда готов пойти вслед за своим творением" готов относиться к нему как к воплощающему физическую, материальную реальность. (Полани, 1986, с. 153).

Можно выделить три степени научного постижения: 1) знание о каком-либо явлении или теории; 2) понимание с достаточной глубиной этого явления; 3) эмоциональное отношение, личностное переживание. Для иллюстрации приведу одно любопытное место из переписки двух выдающихся генетиков Б. Л. Астаурова и С. Н. Давиденкова. Астауров пишет о своем истолковании феномена неполно проявляющихся признаков и об отсутствии корреляции в проявлении многих билатеральных признаков на правой и левой сторонах тела при казалось бы полной идентичности в этом случае генотипа и среды. Когда Б. Л. Астауров открыл это явление, он, по его словам, "был ошеломлен парадоксальностью наблюдения". Выход был найден в постулировании третьей причинной стороны изменчивости (помимо генотипа и среды), связанной со случайностями сложного многостадийного процесса реализации признака, с выбором на каждой стадии нормального или мутантного хода развития. Эту идею Б. Л. Астаурова затем с успехом применил В. П. Эфроимсон для объяснения сильного разброса в проявлении и выражении генетически зависимых психологических патологий, вызванных независимой реализацией мутантного признака на правом и левом полушарии мозга. Чтобы оценить идею Б. Л. Астаурова, мало было знать о ней, надо было ее "*прочувствовать*". Так и пишет Б. Л. Астауров в 1949 г. в письме к С. Н. Давиденкову: "По опыту я знаю, что изложенные мной соображения далеко "не прочувствованы" даже весьма искушенными генетиками-теоретиками и притом даже теми наиболее проникательными из них, которые не только сделали основной вклад в анализ неполно проявляющихся признаков, но и сумели усмотреть их значение для области невропатологии" (Астауров, 1978, с. 134).

Чувство убежденности, что обнаруженная закономерность или концептуальный конструкт истинны, открывает новые грани реальности, сопутствует настоящему творчеству. Отсюда следует, что не упреком, а похвалой будет звучать реплика, что исследователь относится к своему открытию или гипотезе как Пигмалион к Галатее. Иначе и

быть не может. Недаром даже всемогущий Господь на шестой день своих творений не смог сдержать восклицания, что "это хорошо!".

На седьмой день сотворения мира Господь почил ото всех дел. А у человека — исследователя, творца возникает естественное стремление убедить других в открывшейся красоте. Именно подобные эмоции двигали Менделеем, когда он в первых же строках своей известной работы писал о "поразительной красоте" соотношений в потомстве гибридов. И он продолжал верить, несмотря на неполноту данных, в реальность существования дискретных наследственных факторов. Точно так же, спустя сто лет, Б. МакКлинток не сомневалась в реальности подвижных "контролирующих элементов", несмотря на 25-летний скепсис научного сообщества. Сопоставление научных судеб этих двух Пигмалионов генетики будет сделано в предпоследней главе.

Здесь важно отметить, что стремление убеждать других — естественный порыв первооткрывателя. Но тут возникает следующая проблема. В той мере, в какой открыватель предан новому видению, он отделил себя от других, мыслящих в старом наборе представлений и понятий или парадигме по терминологии Т. Куна (1977). "Сторонники новой системы взглядов могут убедить свою аудиторию только посредством завоевания ее интеллектуальной симпатии по отношению к доктрине. Те, кто слушает с *сочувствием* (выделено мной — М. Г.), смогут открыть для себя то, чего они в противоположном случае никогда бы не поняли. Такое принятие нового есть эвристический процесс, акт, в котором личность изменяет себя" (Полани, 1986, с. 217). Эта трудность восприятия нового невольно напоминает известные строки Ф. Тютчева: *"Как сердцу высказать себя? //Другому как понять тебя? //Поймет ли он, чем ты живешь? //Мысль изреченная есть ложь."*

С. В. Мейен провозгласил "принцип сочувствия" не только как необходимый элемент на пути признания новых открытий, но и как необходимый элемент научной этики. Не отвергать с порога непривычные идеи и построения, а стараться поставить себя на место оппонента, проявить "со-интуицию", "со-чувствие" (Мейен, 1977; Гаманьков, 1990). В рабочих заметках, которые С. В. Мейен хотел развить до книги "Триумф и трагедия человеческого духа" есть важное пояснение принципа сочувствия, сделанное в 1975 году: *"Необходимое условие развития науки — понимание. Всякая проблема решается сначала интуитивно. Но почему-то усвоение чужой точки зрения мыслится только дискурсивно. Именно это — главное препятствие к взаимопониманию, а отсюда к комплементарности идей, снятию антиномий. Стало быть, надо разрушать эту тенденцию непереносимого "единомыслия", заменив ее тенденцией "сочувствия"... Но это невозможно без изменения этического климата в науке. В то же время этический климат не изменится без сочувствия. В любом случае главный путь — пропаганда неагрессивности в науке, это единственная возможность что-то решить, понять, осветить"* (цит. по Баранцев, 2000).

1.2.4. Обратное соотношение между правильностью и точностью

Диалектика соотношения точности и правильности в развитии науки — интересная философская и эпистемологическая проблема. Применительно к биологии она глубоко обсуждается в работах А. Любищева (1982, 2000). В области математической статистики и биометрии известна антитеза: увеличивая точность, мы теряем правильность, при стремлении к правильности, полноте картины излишняя точность может быть нежелательна (Баранцев, Калинин, 1982).

В философском и историко-научном аспекте проблема соотношения точности и правильности отражает две традиции в познании: стремление к математизации знания и натурфилософское стремление к целостности видения (Шрейдер, 1982). Точность описания связана с верифицируемостью, а правильность — с глубиной проникновения в суть явления.

Поучительным примером тонкого соотношения между правильностью и точностью может служить полемика В. Иогансена с Ф. Гальтоном и К. Пирсоном, основателями биометрии. Последние еще до Г. Менделя на основании одних только статистических методов предложили свою концепцию наследования признаков, которая оказалась ложной в отношении чистых линий. Вывод В. Иогансена: *"В каждом отдельном случае статистической обработке должен предшествовать биологический анализ, иначе общий результат окажется биологическим не ценным, т. е. лишь "статистической ложью". Математика должна оказывать помощь, а не служить в качестве руководящей идеи"* (Иогансен, 1933, с. 103).

Существуют определенные пределы необходимости устанавливать точность фактов. М. Полани приводит поучительный пример из истории физики. В 1914 г. У. Т. Ричардсу присудили Нобелевскую премию за высокоточное определение атомных весов, и с тех пор его результаты никогда не оспаривались. Однако после открытия изотопов, входящих в состав разных природных элементов в разных соотношениях, ценность подобных расчетов резко изменилась. И в 1932 г. Фредерик Содди писал, что подобные измерения "представляют интерес и значение не больше, чем если определить средний вес коллекции бутылок, из которых одни полные, а другие в той или иной мере опорожнены" (цит.: Полани М., 1985, с. 198).

Подобная же ситуация случилась в геносистематике — направлении, появившемся в 60-е годы и основанном на приложении молекулярных методов сопоставления степени сходства и различия в структуре ДНК и белков у разных видов. На бактериях было показано, что метод гибридизации ДНК позволяет количественно оценить степень сходства двух нитей ДНК и долю гомологичных последовательностей. В середине 70-х годов господствовало убеждение: что верно для бактерии, то верно для слона. Имплицитно основываясь на этом принципе, было выполнено множество работ по тотальной гибридизации препаратов ДНК на высших организмах (эукариотах) с целью сопоставить характер эволюции на уровне ДНК и морфологическом. Предполагалось, что любые изменения в ДНК имеют эволюционные последствия, и причем они первостепенны, важнее морфологических и иных. Однако, когда было выполнено множество опытов по оценке сходства тотальной ДНК, неожиданно стало ясно, что у эукариот до 90% генома могут составлять не входящие в состав генов повторенные

последовательности, количество и топография которых могут значительно варьировать даже у разных особей одного вида. И таким образом точный молекулярный метод тотальной гибридизации ДНК стал давать сбои в смысле правильности и надежности его использования для оценки филогенетического родства организмов (Антонов, 1983).

Сходные трудности выявились и при использовании белковой таксономии или сопоставлении аминокислотных последовательностей определенных белков. Концептуальный анализ методов геносистематики привел одного из инициаторов этого направления к справедливому выводу: *"Без знания основных принципов эволюции ДНК мы никогда не сможем выявить закономерности эволюции белков, а стало быть, и отличить факт от артефакта в белковой таксономии. Многообразие эволюции генотипов может проявляться в непредсказуемых отклонениях скорости накопления изменений в структуре индивидуальных белков в отдельных филетических линиях"* (Антонов, 1983, с. 54).

Когда же эта трудность была осознана и точные методы были применены к сопоставлению заведомо консервативных фракций рибосомной РНК, то в лаборатории Карла Везе в США было сделано выдающееся открытие: выделение архебактерий в новое царство живых организмов (Woese, 1987). В дальнейшем К. Везе обосновал необходимость построения новой системы живых организмов на Земле. Он предложил концепцию новой высшей таксономической единицы (выше царства), названной "домен" (domain). Три основных домена таковы: Bacteria, Archaea и Eucarya. Каждый из доменов включает два или более царств (Woese, Kandler, Wheelis, 1990).

Важные эволюционные выводы сделаны и в области молекулярной филогенетики голосеменных и покрытосеменных растений, когда в ходе многолетних работ были накоплены и сопоставлены данные по скорости нуклеотидных замен не по одному, а сразу по нескольким рибосомным генам. Результаты молекулярной палеогенетики привели к выводу о монофилии двух основных групп растений и к тому, что их разделение произошло очень давно, около 350 млн. лет назад. По любым масштабам — задолго до того, как сформировались все ныне живущие и вымершие группы голосеменных растений. И тут возникло трудное несоответствие: классические палеоботаники не находят никаких следов появления покрытосемянных ранее чем 140 млн. лет назад. Предстоит решить: надо ли тщательно искать следы прародича покрытосемянных или же данные молекулярной филогенетики плохо отражают реальный ход эволюции и, как метафорически писал Любищев, некоторые деревья придется пустить на дрова? (Антонов, 2000). Достижение согласия между феносистематикой и геносистематикой — трудная, необходимая и реальная задача. Здесь важен диалог и осознание дилеммы правильности и точности.

1.3. Плюралистическая методология в истории науки

1.3.1. Принцип несовместимости и контраста

Для описания споров и противоречий в развитии генетики весьма продуктивны эпистемологические подходы, развитые П. Фейерабендом (1986). Проанализировав понятийную структуру и основания, на которых в науке строятся гипотезы, а также социально-психологические особенности динамики знаний, П. Фейерабенд обосновал тезис о принципиальном сходстве науки и мифологии. Он предвидел естественное возражение оппонентов, что наука основана на фактах и гипотезах, которые непосредственно отображают действительность, в то время как религия и мифы устремляются в область грез, где все возможно и далеко от реальности.

Это обычное возражение П. Фейерабенд парирует доводом, что каждая идеология и форма жизни имеет свои позитивные достижения. *"Нельзя забывать, сколькими изобретениями мы обязаны мифам! Они помогли найти и сберечь огонь; они обеспечили выведение новых видов животных и растений, и часто более успешно, чем это делают современные научные селекционеры; они способствовали открытию основных фактов астрономии и географии и описали их в сжатой форме; они оставили нам искусство, которое сравнимо с лучшими произведениями западноевропейского искусства и обнаруживает необычайную техническую изоциренность... При этом люди далекого прошлого совершенно точно знали, что попытка рационалистического исследования мира имеет свои границы и дает неполное знание. В сравнении с этими достижениями наука и связанная с ней рационалистическая философия сильно отстают, однако мы этого не замечаем"* (Фейерабенд, 1986, с. 139).

Эпистемология Фейерабенда включает принцип плюралистичности и пролиферации научных гипотез. Гипотезы обычно выдвигаются на интуитивном предрассудочном уровне и селективируют факты в свою пользу, никогда не охватывая весь их имеющийся в данное время набор. Монбланы фактов одной гипотезы обычно оставляют без внимания Гималаи фактов, которые находят приют в другой гипотезе и до поры до времени держатся в запасниках или объясняются дополнительными гипотезами *ad hoc* (по случаю). Эту метафору (Монбланы-Гималаи) можно встретить и у Фейерабенда (1986), и у А. А. Любищева (1975).

Несовместимость гипотез П. Фейерабенд вовсе не считает слабостью. Гипотезы следует сравнивать не с фактами (которых всегда множество и они противоречивы), а с другими гипотезами, ибо предрассудки обнаруживаются скорее всего благодаря контрасту исходных постулатов и выводов. Именно благодаря контрастам и множеству альтернативных допущений появляются стимулы искать и обнаруживать новые, не предусмотренные данной концепцией факты. "Методологическая единица", на которую следует опираться при анализе состояния и динамики развития определенной области знания, образуется "все множеством частично пересекающихся, фактуально адекватных, но взаимно несовместимых теорий". И на этом П. Фейерабенд настаивает особо (1986, с. 170).

Отказ от принципа пролиферации гипотез ведет к окостенению доминирующей концепции и превращению ее в доктрину или догму, поддерживаемую на социально-психологическом уровне теми же средствами, как и любой

миф. Процесс окостенения и идеологизации научных понятий и представлений обычно проходит по таким канонам. Новая гипотеза или теория, удовлетворительно объясняющая определенный массив фактов, получает преимущество в какой-то момент времени. Отказ от альтернатив ведет к забвению или к устранению из рассмотрения потенциально не согласующихся с ней фактов. По мере увеличения числа приверженцев будет казаться, что теория свободна от недостатков, а "упрямые" факты стараются истолковать лишь в терминах доминирующей, а не альтернативной гипотезы.

Научно-популярные издания придают данной гипотезе известность, ее адепты получают поддержку, в которой отказывают оппонентам. И, наконец, теория превращается в "жесткую идеологию". Такая идеология успешна не потому, что хорошо согласуется с фактами. Напротив, "ее успех объясняется тем, что факты были подобраны так, чтобы их невозможно было проверить, а некоторые — вообще устранены" (Фейерабенд, 1986, с. 176). Возникает эффект социального отбора и самоподдержания: идеи вошли в привычку, и их выживание само становится независимой поддержкой.

Как пример подобного столетнего самоподдержания склонный к парадоксам П. Фейерабенд приводит миф о ведьмах и демонической одержимости. Миф возник в лоне католической церкви и был широко распространен в XV–XVII в. Его рамки включали модели для любых возможных событий. Признание "ведьм" в ходе судебного процесса обеспечивало фактическую поддержку мифу. Была создана сложная терминология, миф штудировали, обеспечивая преемственность и единство мнений и общественную поддержку.

В смягченной форме подобные процессы можно наблюдать в истории любой области науки — в генетике, пожалуй, в особо отчетливой форме. Блестящие успехи хромосомной теории наследственности привели к оттеснению на периферию или к забвению явления наследственной изменчивости, не укладывающегося в монополию ядерных генов. Молекулярная материализация гена после открытия генетической роли ДНК с одной стороны явилась триумфом хромосомной теории наследственности, но с другой стороны, еще в большей степени оттесняла неудобные факты в запасники науки.

Открытие в 1953 г. "двойной спирали" ДНК и связанные с этим успехи молекулярной "материализация гена", незаметно переросли в "центральную догму": все в сфере наследственности подчинено иерархии приказов в направлении ДНК – РНК – белок. Словоупотребление "центральная догма" появилось вовсе не в среде скептиков, а в среде самих молекулярных биологов, уверенных первое десятилетие после 1953 г. в непогрешимости и вседостаточности своих открытий. Между тем, в догму не входила вся проблематика изучения нестабильных генов, работы по цитоплазматической, а также по динамической, не связанной с изменениями ДНК наследственной изменчивости.

В 1957 году на симпозиуме по химическим основам наследственности генетик простейших Дэвид Нэнни выступил против "абсолютистского правления главных молекул" и призвал к более широкому подходу к проблеме наследственности. При этом он сделал тонкое замечание о генезе научного мифа: "Мы отдаем себе отчет в том, что выбор изучаемых признаков зависит от многих обстоятельств. Иногда эти мотивы бывают неосознаны, иногда они бывают подсознательными. Некоторые признаки легче изучать, а некоторые результаты удобнее опубликовывать. Можно также утверждать, что обстоятельства подобного рода систематически способствуют созданию предвзятого мнения в пользу хромосомной наследственности. Подсознательное влияние предубеждения начинается с выбора изучаемых признаков. С самого начала развития генетики внимание исследователей было сосредоточено на ясно выраженных альтернативных признаках, которые легко различать и учитывать. Для передачи таких признаков очень хорошо приспособлен хромосомный механизм. Признаки, которые не удается с достаточной четкостью отнести к определенным классам, умышленно исключаются из исследования" (Нэнни, 1960, с. 115). Прекрасная иллюстрация в пользу концепции П. Фейерабенда!

Методология ("мифология") хромосомной теории наследственности стала генетическим стержнем синтетической теории эволюции (СТЭ). Молекулярные биологи, следуя этой мифологии, полагали, что все изменения в ДНК имеют важный адаптивный функциональный смысл. Резкие различия у близких видов в количестве ДНК, открытие избыточности ДНК у эукариот и множества фракций повторенной ДНК, заведомо не входящей в состав генов, потребовали истолкования. Как альтернатива была выдвинута концепция эгоистичной ДНК, которая способна размножаться сама по себе, невзирая на адаптивность. Критический нажим на авторов-диссидентов, усомнившихся в мифе об адаптивности любых изменений в количестве и составе ДНК, был столь силен, что У. Ф. Дулитл закончил свою статью в материалах симпозиума по эволюции генома словами, что "она будет последней из числа когда-либо написанных мной статей об эгоистичной ДНК" (Дулитл, 1986). Однако, вскоре были поколеблены и другие, казавшиеся незыблемыми постулаты. Этот процесс будет проанализирован далее с точки зрения проблемы восприятия нового в науке.

1.3.2. Многообразие эвристик. Особенности биологии

Концепция личностного знания, принцип пролиферации гипотез и другие аспекты нетрадиционного представления о науке могут служить хорошими ориентирами для изучения истории биологии и динамики ее развития, понимания особенностей деятельности ученого и поведения научного сообщества. В философских, научно-исторических и критических исследованиях А. А. Любищева эти оригинальные подходы впервые были ясно прокламированы, разработаны и воплощены при анализе развития генетики, проблем теории эволюции, морфологии и систематики. Авторы статьи "Классическая и неклассическая биология. Феномен А. А. Любищева" (Мейен, Соколов, Шрейдер, 1977) справедливо считают одной из его важных заслуг концептуальную разработку положения, что "научное исследование нельзя отрывать от рефлексии от этого исследования". Научное познание должно включать непрерывный методологический анализ способов введения понятий, выявление и анализ неявных постулатов.

Уже в ранней работе 1925 г., анализируя смену постулатов в генетике, Любищев продемонстрировал, что "не на основе фактов строятся теории, как думают представители так называемой индуктивной науки: всегда на основе теории факты укладываются в систему" (Любищев, 1925). Он считал вполне естественным сложившийся к середине 20-х годов дуализм в понимании гена — ген как абстрактное понятие и ген — как локус в хромосоме. Научные понятия, — развивал свою мысль Любищев, — по мере развития науки могут выступать в трех ипостасях: 1) относиться прямо к материальной реальности, 2) быть эпифеноменом или же 3) представлять собой некий идеальный конструкт, полезную фикцию, вроде энтелехии Дриша. По мере развития науки статус одного и того же понятия может меняться. Под эфиром в физике десятилетия понимали материальную реальность, оказалось — это фикция. Понятие гена, выдвинутое поначалу В. Иогансенем как удобная фикция, абстракция, оказалось материализованным в локус хромосомы в концепции Т. Моргана и затем в определенном участке ДНК.

Ю. А. Шрейдер (1982) сравнил традиционную и любищевскую систему познавательных ценностей в науке с противоположением магизма и реализма. Для магизма характерно стремление навязать миру собственное мнение о нем и обратить сущее себе на пользу, главное в знании — его сила. Для любищевского реализма главное — уважение к многообразию видов и категорий реальности и способов их постижения, стремление, познать сущее во всей его сложности и не упустить за частностями целое. *"Биологические проблемы настолько сложны, что в них завязают даже умы, привыкшие к исключительной строгости мышления"* (Любищев, 1982, с. 159).

Разбирая, например, проблему целесообразности, которая была поставлена еще в античности и является и ныне одной из центральных для эволюционной теории, Любищев выделил в этой сфере четыре возможных исходных установки, или эвристики: 1) эутелизм — признание имманентного целеполагания в природе; 2) псевдотелизм — как побочный результат действия сил, в которых нет ничего целеполагающего, как, например, естественный отбор; 3) эврителизм — телеологический подход как полезная фикция для поиска закономерностей в природе, как, например, принцип наименьшего действия; и 4) ателизм — отрицание конечных причин как реальных агентов или даже фикций: не причины, а "числа управляют миром". Сам Любищев считал, что каждый из подходов отражает какую-то грань или область бытия. "Вечным является спор о перспективе каждого из направлений" (Любищев, 1982).

Взяв за основу максимум — обо всяком учении судить по его сильным, а не слабым сторонам, — Любищев показывает, к примеру, что можно привести убедительные фактические доводы в пользу истинности антропоцентрической телеологии или веру в принцип: "все в природе на потребу человека". Действительно, все элементы периодической системы, множество видов деревьев и трав нашли или могут найти полезное для человека применение. Личинки домашней мухи могут, оказывается, быть использованы для лечения гнойных ран. Нашел целебные применения яд змей. Выделенные "из земной грязи" антибиотики — грамицидин, пенициллин — убивают патогенные для человека микроорганизмы, а для организма человека безвредны, да и "грязи" сами по себе с успехом пользуются в лечебницах. Вся народная медицина основана на антропоцентрической телеологии и может служить доводом в пользу тезиса теологов–естественников о совершенстве мироздания.

Методологически продуктивным, особенно в биологии, может оказаться следование принципу взаимодополнительности противоположных эвристик. Основные их пары были удачно систематизированы Шрейдером (1978). Уместно привести некоторые из них.

1. Ищи как свойства целого сводятся к свойствам элементов (частей).

1а. Ищи как свойства целого определяют свойства и возможность выделения частей.

2. Иди от конкретного к абстрактному (индукция).

2а. Иди от абстрактного к конкретному.

3. Стремись отделять акт познания от познаваемой вещи.

3а. Учитывай связь между познанием и объектом познания.

4. Рассматривай свойства явлений исторически, в эволюционном аспекте.

4а. Анализируй свойства явлений, зависимые от внутренних закономерностей.

Выбор эвристики в конкретной ситуации зависит от личностных особенностей исследователя, его интуитивных побуждений, предчувствий, которые нелегко вербализовать. Менделя интересовали общие закономерности наследования признаков. И он верил, что они есть и что он их установил. Тогда как Дарвин получил в одном из многочисленных опытов по скрещиванию соотношение 3:1, но увидел здесь лишь капризную игру сил наследственности. Т. Морган постулировал связь гена с конкретным локусом хромосомы, которая предстает как вместилище генетических локусов. Напротив, Р. Гольдшмидт полагал, что хромосома — единое целое и деление ее на независимые друг от друга локусы неправильно. Оба подхода отразили разные грани генетической реальности.

Различие стилей отличает даже исследователей, разделяющих одни и те же системы научных и жизненных ценностей. Хороший пример — эпистолярный диалог двух близких по духу биологов А. А. Любищева и Б. С. Кузина. Первый считал своей задачей "подвинуть систематику в направлении от искусства к науке и в само искусство внести научную струю, алгеброй проверить гармонию". Б. С. Кузин признавал такой подход необходимым и важным: "из морфологии и систематики нужно изгнать все ошибки и погрешности, основанные на ошибках наших органов чувств, на их несовершенстве". Но все же не ведущим. Ибо "в органической форме слишком большой удельный вес имеет элемент прекрасного, эстетическое начало, которое не может быть воспринято и понято дискурсивно... Самое существенное во всяком произведении искусства и во всяком научном открытии не то, что они прибавляют что-то к накопленному прежде, а то, что они оригинальны и индивидуальны".

Здесь узнается подход Маленького принца из Сент-Экзюпери — "самое главное глазами не увидишь". Далее в диалоге Б. С. Кузин высказывает парадоксальное и потому интересное для историков науки предположение, что, *"быть может, и науку, и искусство следует считать не стройным зданием, воздвигнутым дальше поколениями, а складом автобиографий ученых и художников"* (цит. по Баранцев, 1989, Любищев, 2000).

В замечательной речи "Генетический анализ психических особенностей человека", произнесенной на заседании

Русского евгенического общества в январе 1923 г., Н. К. Кольцов, намечая программу генетического анализа нормальных черт психики, говорит о своей несогласии в этой области с подходом И. П. Павлова. Великий физиолог стремился и верил в возможность выразить все явления в области психики человека на языке физиологии высшей нервной деятельности. Поэтому в его лаборатории было введено понятие на употребление психологических терминов: психология, память, желание, эмоция, мысль. "Это, конечно, хороший педагогический прием, но не более, — парировал Н. К. Кольцов, — и то, что допустимо в лаборатории во время работы, конечно, не может быть проведено в жизнь вообще" (Кольцов, 1923, с. 355). Слепое подражание и поклонение И. П. Павлову привело в дальнейшем в России к замедлению исследований в области этологии, эволюционных аспектов поведения, когда поведение изучается не в лабораторных, а в естественных условиях, и павловский сугубо физиологический стиль и терминология не работают.

В 1965 г. Андрэ Львов и Франсуа Жакоб вместе с Жаком Моно разделили Нобелевскую премию за открытие и исследование лизогении и механизмов регуляции действия генов. Франсуа Жакоб оставил замечательное описание различия научных стилей у своих коллег и соавторов. Научный стиль его соавтора и неизменного оппонента Жака Моно типичен для позитивизма 30-х годов, с его гносеологическим детерминизмом и неизменной верой в строгую логичность и объективность научной деятельности. *"В одном важном пункте мы расходились с Жаком. Различие в личностях, в нашем отношении к природе. Жак всегда хотел быть логическим, даже пуритански логическим. Меня же он считал существом в основном интуитивным. Это не расстраивало бы меня, если бы он не приправлял свои реплики иронией и даже оттенком презрения. Но ему было недостаточно быть самому логическим. Природа тоже должна быть логической и следовать строгим правилам. Найдя то, что Ж. Моно считал "решением" некоторой "проблемы", он не хотел отклоняться от этого принципа и следовал ему до конца. В каждом случае. В каждой ситуации. Для каждого живого организма. В конечном счете для Жака естественный отбор выступал как скульптор каждого организма, каждой клетки, каждой молекулы вплоть до ее мельчайших деталей. Вплоть до достижения такого совершенства, которое другие приписывали божественному творению... Отсюда была его склонность к единственным решениям. И в этом отношении Жак был тверд"* (Jacob, 1991, p. 320).

Забегая вперед заметим, что стремление навязывать природе свои законы, свою логику исследования подвело Жака Моно. Именно ему принадлежит столь популярная в 60-е годы максима: "Что верно для бактерии, то верно для слона". В 70-е годы, когда молекулярные исследования генома поднялись на новую ступень, максимуму Ж. Моно следовало бы изменить так: "что верно для бактерии — не верно даже для дрожжей".

Различие в склонностях и стилях двух ученых в их научном дуэте было взаимодополнительным и плодотворным. Научный стиль своего учителя Андрэ Львова Франсуа Жакоб так описал в кратком некрологе: "В мансарде института Пастера, где работал Львов, был непрерывающийся поток иностранных посетителей и студентов, Андрэ генерировал исключительную атмосферу, в которой смешивались энтузиазм, ясность мышления, неконформизм, юмор и дружелюбие... Он творил более интуицией, нежели методом и относился к науке как к искусству. Действительно, этот большой ученый был прежде всего художником" (Jacob, 1994).

Стиль в науке столь же закономерен, как и в искусстве, ибо акт познания неотделим от личности, от ее системы ценностей и психологических установок. Особенно это относится к биологии. Ибо при анализе сложных систем, каковыми несомненно являются любая клетка, популяция, сообщество, "фактически невозможно построить замкнутую логическую схему, которую можно однозначно и убедительно сопоставить с экспериментальными данными. Здесь оказывается незаменимым личный опыт и возвращенная на нем интуиция исследователя, использование удачных образцов решения сходных задач" (Шрейдер, 1986). История генетики и эволюционной биологии многократно подтверждает этот вывод современных философов и методологов науки.

Глава 2. Генетика и теория эволюции. Динамика взаимодействия

Анализ взаимодействия теории эволюции и генетики весьма интересен и плодотворен с точки зрения истории науки, методологии и философии биологии. Условно можно выделить три периода, когда развитие генетики в наибольшей степени затрагивало концепции эволюции.

Первый период, примерно с 1900 до начала 30-х годов, характеризуется резким конфликтом. Природа этого конфликта прекрасно отражена в словах основателя эволюционной генетики С. С. Четверикова (1926):

"Генетика в своих выводах слишком резко и определенно затрагивает некоторые уже давно сложившиеся общие теоретические взгляды, слишком жестко ломает привычные, глубоко гнездящиеся представления, а наша теоретическая мысль неохотно меняет колеи привычных логических обобщений на неровную дорогу новых, хотя бы и более соответствующих нашим взглядам построений. В такое же противоречие с обычными взглядами впадала генетика и по отношению к нашим общим эволюционным представлениям, и в этом, несомненно, гнездится причина, почему менделизм был встречен так враждебно со стороны многих выдающихся эволюционистов".

Второй период — с начала 30-х до середины 70-х годов связан со становлением и упрочением Синтетической теории эволюции (СТЭ). СТЭ приняла дарвиновские положения, согласно которым эволюция происходит путем естественного отбора в направлении повышения приспособленности, а отбираемые наследственные изменения возникают случайно. СТЭ ассимилировала хромосомную теорию наследственности. В соответствии с ней материал эволюции — мутации отдельных генов, возникающих случайно с определенной частотой. Учет частоты мутаций, их характера и закономерностей распространения, степени гетерозиготности разных популяций по отдельным генам, характера полиморфизма составил предмет популяционной генетики, которая стала важным элементом СТЭ. В ее рамках возникла биологическая концепция вида, с главным критерием вида у эукариот — репродуктивной изоляцией.

Замечательные открытия генетики 50–60-х годов — установление химической природы гена, расшифровка генетического кода, механизмов синтеза белка, сделали фундамент классической генетики прочными, как

казалось, неколебимым. Вместе с этим упрочилась и СТЭ. Как пишет один из создателей СТЭ Дж. Ледьярд Стеббинс в совместной статье с генетиком Ф. Айала, "хотя поначалу некоторые биологи отказывались принимать синтетическую теорию, вот уже четыре десятилетия большинство эволюционистов считают ее наилучшим объяснением эволюционных процессов. Таким образом, синтетическая теория заняла в биологии центральное место" (Стеббинс, Айала, 1985). Стало возможным в природных популяциях следить за изменениями "главной молекулы" — ДНК и ее продуктов белков-ферментов. Были забыты или казались несущественными сомнения, оппозиционные и альтернативные концепции, например, номогенез Л. С. Берга, концепция макромутаций Р. Гольдшмита и др.

Однако, начиная с конца 70-х годов, серия крупных открытий в генетике привела и приводит к существенному изменению или даже смене постулатов в области понимания механизмов наследственности и изменчивости. Наступил третий период взаимодействия теории эволюции и генетики. Были открыты и затем молекулярно "анатомированы" особым образом организованные мобильные элементы, обладающие склонностью к "перемене мест". Они способны регулировать работу других генов, создавать новые генные конструкции и переносить гены, минуя видовые барьеры (горизонтальный перенос). Была установлена мозаичная структура генов у эукариот, факты амплификации генных локусов, возможность их самостоятельного внехромосомного состояния. Изменилось представление о вирусах и о симбиозе и его роли в эволюции. Возник целый комплекс проблем, удачно названный Р. Б. Хесиным (1984) "Непостоянство генома". С изменением взглядов на структуру и функционирование наследственного аппарата многие факты, бывшие в "запасниках" или считавшиеся курьезными или странными, вышли на авансцену. Проблема непостоянства генома оказалась причастной к таким разнородным явлениям как пол у бактерий и нестабильные мутации, канцерогенез и азотфиксация, цитоплазматическая наследственность, клеточная адаптация, преобразование генома в эволюции.

Положения, считавшиеся твердо и надежно установленными, теперь, говоря юридическим языком, "принимаются к рассмотрению по вновь открывшимся обстоятельствам". В рамки современной генетики постепенно входят неканонические явления, напоминающие наследование модификаций и массовых определенных изменений, возникших в онтогенезе в ходе внешних воздействий (Хесин, 1984; Голубовский, 1985, Landman, 1991).

Наряду с хорошо установленными мутационными преобразованиями генома, выясняется широкое распространение неменделевской, немутационной наследственной изменчивости, когда изменения в популяциях возникают массово, с большой частотой и в определенном направлении.

Драматическая судьба новых открытий в генетике, в частности неприятие в течение 25–30 лет законов Менделя и спустя сто лет — открытия мобильных элементов (МакКлинток) будет истолкована в свете современных гносеологических идей о целях, содержании и динамике научного познания, которые кратко обсуждаются в первой главе (Любищев, 1975, 1982; Кун, 1977; Полани, 1985; Фейерабенд, 1986; Шрейдер, 1986; "Заблуждающийся разум", 1990; Налимов, 1993).

Укажу на ряд научных и историко-научных книг, в которых обсуждаются и анализируются разные аспекты первых двух периодов взаимодействия генетики и теории эволюции: Бабков, 1985; Воронцов, 1984; 1999; Грант, 1980; Гайсинович, 1988; Завадский, 1973; Завадский, Колчинский 1977; Любищев, 1982; Филипченко, 1977; сводки "Экология и эволюционная теория" (1984), Carlson, 1966; Mayr, 1982; Mayr and Provine, 1980.

Что касается концептуальных аспектов новых открытий в генетике в их связи с теорией эволюции, то наиболее интересной и содержательной является, на мой взгляд, книга Рудольфа Рэффа и Томаса Кофмена (R. Raff and T. Kaufman) "Эмбрионы, гены, эволюция", вышедшая в 1983 году (русский перевод 1986 г.). Фундаментальная сводка Р. Б. Хесина (1984) "Непостоянство генома" представляет собой подлинную энциклопедию молекулярно-генетических данных по мобильным элементам и связанным с ними разных форм неканонической изменчивости. Анализ новейших данных и краткое историко-научное обсуждение их с позиций генетики развития и эволюции читатель найдет в сводке Л. И. Корочкина (1999). Замечательная книга Л. З. Кайданова (1996) содержит наиболее систематический обзор классических и новейших данных на стыке генетики и теории эволюции.

В глубоком и оригинальном научно-историческом труде В. И. Назарова (1991) впервые широко представлен весь спектр нетрадиционных, оппозиционных к дарвинизму концепций макроэволюции. Среди других оригинальных книг на русском языке по данной проблематике особо хотел бы отметить монографии Бердникова (1990) и Стегния (1991, 1993). Они обобщили свои многолетние оригинальные экспериментальные данные в области эволюционной генетики и представили их нетривиальное эволюционное истолкование.

2.1. Синтетическая теория эволюции. Традиции и утраты

Первая теория эволюции была выдвинута за 50 лет до Ч. Дарвина в труде Ламарка "Философия зоологии" (1809). Эта идея не укрепилась в науке, но вовсе не потому, что была слабо доказательна. Причина лежала глубже: в неподготовленности большинства умов к ее восприятию. Как заметил Ю. А. Филипченко (1977), новая идея должна созреть, так же как и всякий плод, который до созревания несъедобен для человека. Молекулярный генетик Гюнтер Стент (1989), назвал это явление "преждевременные открытия". Не здесь ли загадка непризнания законов Г. Менделя в 1865 г. и подвижных генетических элементов Б. МакКлинток сто лет спустя?

"Наибольший успех имеет всегда тот, кто высказывает новое учение, когда для него пришло время. В этом и кроется главная причина того, что Ламарк был в свое время незаслуженно раскритикован и забыт, тогда как 50 лет спустя теория Дарвина (независимо от ее внутренних преимуществ) имела исключительный и быстрый успех" (Филипченко, 1977). "Роль Ламарка в биологии колоссальна" (Серавин, 1994).

Чарльз Дарвин свел воедино все известные к тому времени факты о наследственности и изменчивости и предложил принцип естественного отбора как основной механизм возникновения видов и высших

систематических категорий. Классический дарвинизм явился как бы куполом над зданием механического материализма XIX в., поскольку снял антиномию случайности и целесообразности в природе, устранив конечные причины в телеологии и веру в божественное происхождение человека (Любищев, 1982).

К началу XX в. основные положения Ч. Дарвина разделялись большинством биологов. Эти положения классического дарвинизма могут быть сведены к следующему:

а) неопределенная наследственная изменчивость — сырой материал эволюции, с допущением наследования приобретенных признаков;

б) естественный отбор как ведущий фактор эволюции, ведущая причина видообразования, адаптации и усовершенствования организации;

в) борьба за существование или конкуренция по степени приспособленности как механизм отбора (Любищев, 1982).

Среди последователей Ч. Дарвина наблюдались отклонения от архетипа этих положений. Так, Август Вейсман (1834–1914) выдвигал тезис о всемогуществе естественного и полового отбора, полностью отвергая наследование приобретенных в ходе развития признаков. Альфред Уоллес (1823–1913), соавтор теории естественного отбора, отрицал половой отбор, и возможность происхождения "нравственной и умственной природы человека" за счет отбора. Один из последних параграфов его книги "Дарвинизм" (1911) называется "Непосредственное доказательство того, что математические, музыкальные и художественные способности развились не под влиянием естественного отбора". Уоллес полагал, что основной материал для отбора представляют мелкие и непрерывные изменения, которые охватывают сразу, большую группу особей. Поэтому так называемый "кошмар Дженкина" (довод о поглощающем влиянии скрещивания в отношении вновь возникших полезных признаков) был кошмаром лишь для Ч. Дарвина, но вовсе не беспокоил А. Уоллеса.

Если А. Уоллес отрицал приложимость отбора к возникновению "человеческих способностей", то страстный апологет идей Ч. Дарвина Э. Геккель прилагал идею естественного отбора для общественного развития, дав начало течению социал-дарвинизма. Инвариантными для всех последователей Ч. Дарвина можно назвать два положения:

1) ведущая проблема эволюции есть проблема приспособления;

2) ведущий фактор — естественный отбор.

Эти положения прочно утвердились к началу века и разделяются большинством биологов и сейчас (см. обзор основных течений — Георгиевский, 1989).

Поскольку главное в теории Ч. Дарвина — принятие естественного отбора за ведущий фактор эволюции, то это направление в литературе по эволюционной биологии справедливо называют "селектогенез". Постулаты селектогенеза и их биологическая и философская подоплека впервые были вербализованы и проанализированы Л. С. Бергом в 1922 г. (Берг Л. С., 1977) А. А. Любищевым (1982) и Н. Н. Воронцовым (1984, 1999). Эти постулаты в основном вошли и в разработанную в 30-е годы синтетическую теорию эволюции (СТЭ), в фундамент которой были положены хромосомная теория наследственности, генетика популяций и принципы экологии.

В чеканной форме основные положения и исследовательская программа СТЭ сформулированы Н. В. Тимофеевым-Ресовским с соавт. (1977): "Элементарным эволюционным материалом являются мутации, а элементарной эволюционной структурой — популяция как группа особей, объединенных той или иной степенью панмиксии и частично изолированная от других подобных групп особей внутри вида. Элементарное эволюционное явление — устойчивое изменение генотипического состава популяции — возникает в результате давления популяционных волн, изоляции и всегда происходит под направляющим действием естественного отбора". Э. Майр (1974) к характерным чертам нового синтеза относит "подтверждение всеобъемлющего значения естественного отбора".

Дарвин, создавая свою теорию, постоянно находился в мучительном поиске, ход которого подробно проанализирован Я. М. Галлом (1993). Дарвин менял свои взгляды по мере развития теории. Он не скрывал слабых или неясных мест. Глава VI его "Происхождения видов" называется "Трудности теории", глава VII — "Разнообразные возражения против теории естественного отбора". К сожалению, этот дух сомнения и творческого поиска рано покинул последователей и пропагандистов учения Дарвина, особенно к началу XX в., когда оно стало доминирующим. Атмосферу первого десятилетия XX века хорошо передают слова Е. А. Богданова (1914), зоотехника и селекционера, автора обстоятельной и первой сводки по генетике на русском языке "Менделизм", вышедшей в 1912 г.:

"В особенности непримиримыми противниками менделизма явились ярые сторонники такого дарвинизма, при котором нет места ни внесению в основную догму чего-либо существенно нового, ни какому-либо ограничению сферы естественного отбора". Действительно, экспериментальный анализ явлений наследственности и изменчивости, связанный с рождением и становлением генетики, привел к ограничению основного постулата селектогенеза о ведущей роли естественного отбора. В этом смысле следует согласиться с К. М. Завадским (1973), предложившим называть эволюционные взгляды ранних генетиков генетическим антидарвинизмом. Приставка "анти" здесь может означать как полное неприятие концепции Ч. Дарвина, так и несогласие с тем или другим из его положений.

А. А. Любищев предлагал противопоставлять дарвинизм не антидарвинизму, а недарвинизму, ибо "анти" есть частный случай понятия "не". Возможны разные формы отрицания: контр-, анти-, ультра-, пара- и эпиучения. Ультраучение развивает до предела основную линию, отбрасывая все остальное как примесь. А для эпигонов ("эпидарвинизм") концепция превратилась в мертвую догму: собирают, комментируют факты, понятия, но утрачен дух искателей истины, какими являются все основатели учения, возникает самоуверенность, нежелание понимать всех инакомыслящих. Подобным ультра- и эпидарвинистом в России был К. А. Тимирязев, яркий талант публициста сочетался у него с нетерпимостью воинствующего материалиста.

К "недарвинизму", следуя любищевской классификации, можно отнести оригинальные воззрения одного из

основателей позитивизма Герберта Спенсера (1820–1903). Он придавал решающее значение наследованию благоприобретенных признаков, которое выступает как форма "уравновешивания" в ответ на изменения внешних сил. Во взглядах на сущность эволюции и ее главные движущие силы Спенсер исходил совсем из других натурфилософских позиций, нежели Дарвин. Выдвинутые им принципы уравновешивания организмов со средой, самоорганизации, дифференциации и интеграции, эволюции самих факторов эволюции ныне переосмысливаются и считаются претечей ряда современных эволюционных построений (Завадский, 1973, Тахтаджян, 1997).

Среди крупных отечественных биологов полное неприятие дарвиновской концепции селектогенеза было свойственно К. М. Бэру и Л. С. Бергу. Книга Л. С. Берга "Номогенез", или "Эволюция на основе закономерностей", опубликованная впервые на русском языке в 1922 г., вышла затем на английском языке тремя изданиями. Первое — в 1926 г. в переводе профессора Ростовцева и с предисловием известного биолога Д'Арси Томсона. Второе — вышло в Лондоне в 1969 г. и третье в США в 1971 г. с предисловием Феодосия Добжанского. Но вот парадокс. Если взять десяток сводок в области теории эволюции вообще или синтетической теории эволюции, в частности, опубликованных с конца 30-х годов до конца 70-х годов, например, сводки Дж. Симпсона (1948), Э. Майра (1974) или Ф. Добжанского (1970), то мы не найдем даже упоминания о книге Л. С. Берга! Приятное исключение составляет книга И. И. Шмальгаузена, вышедшая первым изданием в 1940 г.; второе издание, подготовленное автором в 1947 г., дождалось публикации только в 1983 г. (Шмальгаузен, 1983).

Утрата внимания к оппонентам связана с переоценкой роли исторического эволюционного подхода, что выразилось в известной фразе Ф. Добжанского: "Нет ничего в биологии, что имело бы смысл вне эволюции". В противовес этому постулату об абсолютном доминировании исторического подхода, можно возразить, что развитие генетики и ее влияние на теорию эволюции связано с изучением клетки, наследственных структур и законов наследственной изменчивости как таковых. Этот номотетический, или гомогенетический подход, имеет солидную до дарвиновскую традицию в биологии (Канаев, 1966, 1999).

2.2. Генетический антидарвинизм в период становления генетики

Номогенетический подход состоит в том, что существуют и требуют поиска специфические законы морфологии, организации, системы живых организмов и их преобразования в эволюции, лишь косвенно связанные с приспособлением или естественным отбором. Согласно убеждению классического дарвинизма, в триаде "система — эволюция — форма" все сводится к знанию хода эволюции.

Признается связь, но не равноправие членов триады (Мейен, Чайковский, 1982). Форма организмов, в рамках канона классического селектогенеза, — лишь внешний результат, эпифеномен процесса эволюции, результат функционального приспособления к среде через действие естественного отбора. Эволюция творит форму, все варианты формы строго функциональны и адаптивны. Естественные группы организмов — не более чем ветви филогенетического дерева. Поэтому вне познания хода эволюции не может быть теории системы организмов.

Номотетический подход, последовательно проводимый Л. С. Бергом, а затем А. А. Любищевым (1982) состоит в признании равноправия проблем формы, системы и эволюции организмов. Этот подход требует "изучить физическую структуру органических форм, их математическое описание, свойства биологического пространства (т. е. симметрию живых тел) и законы структурных преобразований, каждое из которых на основе универсальных принципов отвечает за полиморфизм и изоморфизм в мире как целом" (Meyen, 1973, 1984).

Номотетический подход до прихода дарвинизма в области систематики имел своим результатом систему Линнея. В области морфологии — систему Гете, концепцию архетипа Оуэна, весь круг проблем, разрабатываемых в рамках идеалистической и конструктивной морфологии (см. Канаев, 1966). В рамках эволюции номотетический подход связан с установлением законов наследования признаков, закономерностей наследственной изменчивости и самих структурных основ наследственности. А в самое недавнее время — с установлением автогенетических закономерностей эволюции на уровне ДНК и белков.

Уместно привести глубокую научно-историческую оценку И. И. Канаева: *"Труд Дарвина создал эволюционную морфологию, которую любили противопоставлять прежней, идеалистической морфологии, бранили старую морфологию, забывая часто, что, в сущности, вся реальная научная сторона новой морфологии была Дарвином преимущественно почерпнута из этой старой морфологии: разница о/се была в интерпретации, в осмыслении научных данных морфологии. Перевес идеологической стороны над фактической и строго научной стороной у некоторых увлекающихся дарвинистов принес прямой вред морфологии"* (Канаев, 1966, с. 51). Вред этот, по И. И. Канаеву, состоял в том, что когда трудно было дать с помощью фактов эволюционную трактовку разнообразия форм живых организмов, то "пустое место заполнялось выдумкой".

Ч. Дарвин и его последователи, отмечает далее И. И. Катаев, считали, что, толкуя тип исторически, они очистили его от всякой метафизики и телеологии и научно объяснили. "Это, конечно, верно, но только в том объеме, в каком объясняется тип в эволюционном аспекте. Закономерности тех сложных и до сих пор малоизвестных взаимозависимостей процессов и структур внутри организмов, видимым отражением которых является морфологический тип, конечно, исторически сложившийся, объяснены ли они вполне только тем, что они возникли в процессе эволюции организмов?" (Канаев, 1966). Конечно, нет, можно смело ответить. Данные из области "молекулярной анатомии" мобильных генетических элементов, а также анализ разнообразия вирусов и стратегий реализации ими наследственной информации (Агол, 1990; Альтштейн, Каверин, 1980; Жданов, 1990) показывают сходные закономерности изменчивости их структуры независимо от исторического хода эволюции конкретной группы организмов.

Клетка живых организмов предстает столь сложно организованной, столь скоординированной в своей структуре и функции, что авторы современной солидной сводки "Клетки, Эмбрионы и Эволюция" упомянутый выше широко известный постулат Добжанского: *"Nothing in biology make sense except in the light of evolution"*

обоснованно переформулировали таким образом: "*Nothing in evolution makes sense except in the light of cell biology*" — в эволюции все имеет смысл только в свете клеточной биологии. Иными словами именно изменения в организации и самоорганизации клеточных структур имеют решающее значение для хода эволюции (Gerhardt, Kirshner, 1997).

2.2.1. Номогенетический аспект законов Менделя

Изменчивость представлялась Ч. Дарвину и его современникам неограниченной, беспорядочной, идущей во всех направлениях. Организм обладал как бы "восковой пластичностью". Принятие этого исходного хаоса изменений, или, как назвал А. А. Любищев, постулата о "тихогенетическом характере изменчивости", существенно для дарвинистов. Законы Менделя подчинили этот хаос математическим закономерностям. Число изменений при гибридизации вводилось в четкие рамки расщепления. До Г. Менделя многообразие форм в потомстве гибридов объясняли "ослаблением силы наследственности", не было научных принципов описания и изучения гибридов. Поэтому исследователи "терялись в противоречивых частностях и сложной мозаике признаков" (Гайсинович, 1988). Предшественники Г. Менделя наблюдали все характерные черты поведения признаков при гибридизации: доминирование (Т. Э. Найт), комбинирование в потомстве (О. Сажрэ) и принцип единообразия первого поколения и расщепления (П. Нодэн).

Но лишь Мендель установил четкие количественные закономерности в наследовании признаков в ряду поколений, куда непротиворечивым образом вошла вся предшествующая феноменология. Установленные Менделем законы наследования признаков (единообразие первого поколения, расщепление и независимое комбинирование) являются естественнонаучными законами, а не правилами, как иногда пишут. Ибо для этих законов: а) определена точная сфера применения, за пределами которой они нарушаются; б) они дают возможность предсказания и опытной проверки и в) возможность количественного описания и математической формулировки.

Выдающейся чертой менделевской работы было также постулирование связи наследования признаков с дискретными факторами половых клеток. Высказанная Менделем гипотеза чистоты гамет явилась как бы предвидением поведения хромосом в мейозе. Эта вторая сторона работы Менделя имела и имеет всеобщее значение на протяжении всего развития генетики. Но такой номогенетический (в противоположность тихогенетическому, т. е. основанному на случае) подход к анализу явлений изменчивости и наследственности не был понят не только современниками Менделя, но и дарвинистами даже спустя 35–40 лет.

Книга Ч. Дарвина "Прирученные животные и возделанные растения" (см. русский пер. 1900) поражает не только энциклопедичностью и объемом собранных сведений в области ботаники, зоологии, растениеводства, животноводства, биологии человека. Во многих случаях Ч. Дарвин сообщает о проделанной им лично экспериментальной работе с присланными ему со всего света материалами, начиная от морфологического, анатомического и статистического анализа и, кончая опытами по скрещиванию растений, разведению разных пород птиц (особенно голубей) и животных. Обсуждая, например, изменчивость пчел, он сообщает: "Мне прислали улей, наполненный мертвыми пчелами из Ямайки, куда они переселены с очень давних пор, и после тщательного сравнения их под микроскопом с моими собственными пчелами я не нашел ни малейшего следа различия" (Дарвин, 1900, с. 193).

В книге Дарвина цитируются и обсуждаются данные всех гибридизаторов растений, предшественников Менделя — И. Гэртнера, Т. Э. Найта, О. Сажрэ, П. Нодэна. Среди приведенных Ч. Дарвиным рисунков есть и рисунок, показывающий различия в изменчивости разных сортов гороха по форме стручка и семян — признаки, которые изучал и Мендель. Доходит очередь, скажем, до обсуждения изменчивости картофеля и Ч. Дарвин сообщает, что он посадил 18 сортов в смежных рядах и оценил характер изменчивости их признаков, от формы и окраски цветков и плодов до величины и формы клубней (Ibid., с. 218).

Но самое поразительное другое. При скрещивании нормальной и пелорической формы львиного зева Дарвин получил чисто менделевское соотношение 3:1, но не проник в "душу фактов" (выражение Анри Пуанкаре), как это гениально удалось Г. Менделю. С точки зрения истории науки поучительно проследить за характером опытов и мыслью Ч. Дарвина. "Я скрестил пелоричный львиный зев *Antirrhinum majus* с пыльцой простой формы, а эту простую форму с пыльцой пелоричного цветка. У меня получилось, таким образом, две большие гряды семян, из которых ни один не был пелоричен. Нодэн получил те же результаты, скрестивши пелоричную линарию с простой формой. Я тщательно исследовал цветки 90 растений скрещенного *Antirrhinum* и увидел, что строение их вовсе не подвергалось изменению вследствие скрещиваний, за исключением того, что в немногих случаях маленькие зачатки пятой тычинки, существующей всегда, были развиты больше обыкновенного или вполне. Не следует думать, что совершенное исчезновение пелоричного строения у скрещенных растений зависит от полной неспособности к наследственной передаче, потому что я вырастил огромную гряду растений от пелоричных *Antirrhinum*, и 16 растений, переживших зиму, были столь же пелоричны, как и их родители. Это дает нам хороший пример той значительной разницы, которая существует между наследственностью признака и силой передачи их скрещенному потомству" (Дарвин, 1900, с. 328).

Иными словами, Ч. Дарвин провел реципрокные скрещивания и показал, что признак пелоричности наследственен и рецессивен. Теперь надо получить F₂ и провести количественный учет расщепления, что Ч. Дарвин и сделал. Во втором поколении из 120 семян 88 оказались простыми, два имели промежуточное строение между пелоричным и нормальным, а 37 были совершенно пелоричны, возвратившись, таким образом, по строению к одному из своих прародителей. Прекрасное соответствие с теоретически ожидаемым по Менделю 3:1. Но у Дарвина, в отличие от Менделя, не было ни теории, ни ожидания, т. е. всего того, что позволяет предсказывать результаты и давать истолкование отклонениям.

Получив типично менделевское соотношение, Дарвин делает вывод, что склонность производить нормальные

цветки "преобладала в первом поколении, тогда как склонность к пелоричности, усиливавшаяся, по-видимому, в промежуточном поколении, появилась во втором поколении сеянцев... Впрочем, говоря вообще, вопрос о преимущественной передаче чрезвычайно запутан... вовсе не удивительно, что все попытки вывести какое-либо общее правило для преимущественной передачи оказались неудачными" (Дарвин, 1900, с. 328).

Мне кажется маловероятным предположение, к которому присоединяется А. Е. Гайсинович (1989), что если бы Дарвин ознакомился с работой Г. Менделя, то он полностью оценил бы ее значение. В обширной историко-научной сводке "Рост биологической мысли" Э. Майр подробно обсуждает судьбу открытия Менделя. Он также приходит к выводу, что если бы Дарвин был знаком с работой Менделя, "она вряд ли оказала на него какое-либо влияние. Ибо потребовалось много лет (даже после 1900 г.), когда "чистые дарвинисты", как они сами себя называли, поняли, что постепенная эволюция и непрерывная изменчивость могут быть объяснены в менделевских терминах. Видимо, и Ч. Дарвин столкнулся с той же самой трудностью. Он знал о работе О. Сажрэ, но она не помогла ему понять изменчивость" (Маур, 1982, с. 725). Одно дело наблюдать, сталкиваться с фактами, или знать о них, а другое дело — понять их *внутренний смысл в рамках определенной концепции*.

Второй создатель теории естественного отбора А. Уоллес, вполне знакомый с работами первых генетиков, в 1908 г. в статье "Современное положение дарвинизма" писал, что закономерности Менделя касаются лишь резких качественных различий, что это частный случай, да притом хорошо известный Ч. Дарвину, и нечего развешивать сложные диаграммы и таблицы, "трубя в трубы и уверяя в их важном значении" (Уоллес, 1911). Любопытно, что спустя полвека, частным случаем большинство генетиков считало открытие Б. МакКлинток мобильных элементов. Инвариантный психологический феномен в истории науки — отнесение их к исключениям и экзотике — своего рода иммунная защита научного сообщества против новых, требующих ревизии открытий.

Можно задаться и обратным вопросом. А как бы Мендель отнесся к концепции Дарвина? Его точному аналитическому уму, видимо, претило расплывчатое дарвиновское представление о наследственной изменчивости и построенная на этой зыбкой базе концепция. На сей счет есть определенное свидетельство. "Хотя Г. Мендель посетил Англию в 1862 г., куда он поехал на Всемирную выставку, но с Дарвином он не познакомился. Возможно, что в то время он мало знал о Дарвине. В его библиотеке есть труд Дарвина "О происхождении видов" в немецком переводе Бронна, но только во втором издании, вышедшем в 1863 г. Заметки Менделя на полях этой книги, а также на полях обоих томов "Изменений животных и растений при одомашнивании" (имеющихся в библиотеке Менделя также в немецком переводе 1868 г.) показывают, что Мендель был несогласен со многими положениями Дарвина, в частности, по вопросам гибридизации и пангенезиса. Да он и не послал Дарвину своего отклика. Отношение Менделя к эволюционному учению Дарвина с полной определенностью выразилось в его выступлении после лекции о теории Дарвина, прочитанной моравским палеонтологом и геологом А. Маковским в марте 1865 г. в научном обществе в Брно. Дав положительную оценку учению Дарвина, Маковский предоставил слово Менделю (по его просьбе), и Мендель заявил, что он придерживается учения о постоянстве видов" (Матушкова Б., Матушкек О., 1959). Итак, круг замкнулся. Налицо взаимное отталкивание двух подходов: номогенетического и исторического.

2.2.2. Ограничение сферы отбора: понятия генотипа и фенотипа

Хотя Ч. Дарвин придавал основное значение в отборе неопределенным и наследуемым уклонениям, однако, у него не было ясности в том, как же наследуются приобретенные в течение жизни свойства. Хаос противоречивых фактов без надлежащей теории не давал возможности прийти к определенным выводам. Ч. Дарвин заключил: "*Мы смотрим на наследственность как на правило, а на ненаследственность как на аномалию. Однако свойство это, в нашем незнании, кажется нам каким-то капризным. Мы видим, что оно передает признаки то с непонятной для нас энергией, то с чрезвычайной слабостью*" (Дарвин Ч., 1900, с. 335). Не было достаточной ясности в том, можно ли усилить или ослабить отбором имеющийся или вновь появившийся признак.

За экспериментальный анализ этого вопроса взялся двоюродный брат Ч. Дарвина, выдающийся ученый Ф. Гальтон (ему принадлежит метод близнецового анализа у человека). Ф. Гальтон собрал данные о росте родителей и детей в английских семьях. Кроме того, он проследил за изменением величины семян душистого горошка в двух поколениях. В обоих случаях статистический анализ популяционных данных показал, что отклонения от средней величины родителей частично передавались потомству. Ф. Гальтон сформулировал закон регрессии, из которого следовало, что каждая индивидуальная особенность родителей проявляется и у потомков, но в среднем в меньшей степени. А отсюда как бы следовал вывод о пластичности наследственности и о творческом характере отбора, путем которого можно добиться смещения средней величины признака в желательном направлении.

Основатель биометрии К. Пирсон сделал расчет, согласно которому через шесть поколений можно любое отклонение от средней зафиксировать с помощью отбора в популяции. И Ф. Гальтон и К. Пирсон стояли на позициях слитной наследственности. Биометрикам казалось, заметил Ю. А. Филипченко, что они создали новую эпоху в изучении наследственности и в скором времени выяснят законы последней, облеченные в строгую математическую форму.

Эти надежды оказались ошибочными, как было экспериментально показано датским генетиком В. Иогансеном в его опытах на генетически однородном материале — чистых линиях. В генетически однородном материале отклонения родителей от средней не наследуются, а в смеси чистых линий (в популяции) отбор мог привести к смещению средних значений. В 1903 Иогансен пришел к четкому выводу, что "подбор только отбирает представителей уже существующих типов; эти типы отнюдь не создаются подбором постепенно — они лишь отыскиваются и изолируются" (Иогансен, 1933). Иными словами, пришлось ограничить представление об отборе как о некоем творческом, действенном начале.

История спора В. Иогансена с биометриками-дарвинистами показывает, что одно применение математики не

только не превращает "неточную" науку в "точную", но может затемнить существо дела. Точной наука становится тогда, когда она вырабатывает достаточно четко определенные понятия. Таковыми были предложенные В. Иогансеном понятия "ген", "генотип", "фенотип", "чистая линия", а также введенные ранее В. Бэтсоном понятия "гомозигота", "гетерозигота", "аллеломорф". Математические методы эффективны, если имеется адекватное биологическое обоснование. *"Мы должны разрабатывать учение о наследственности с помощью математики, но не как математическую дисциплину"*, — вот вывод В. Иогансена, верный и для наших дней.

2.2.3. Мутационная теория де Фриза в аспекте видообразования

Ч. Дарвин разделял положение о том, что природа не делает скачков. Здесь заключался принимаемый дарвинистами постулат о непрерывности и о неограниченности изменчивости. Принималось, что различия между разновидностями и видами обязаны возникновению мелких непрерывных изменений. Хотя Ч. Дарвин знал, что иногда наблюдаются резкие отклонения от нормы, он считал, что эти своеобразные "уродцы" очень редки и в силу слабой жизнеспособности не имеют эволюционной судьбы.

Этот вывод Ч. Дарвина и его последователей был поставлен под сомнение исследованиями Г. де Фриза, который по праву считается основателем мутационной теории, основные положения которой остаются верны и сегодня (Лобашев, 1967, с. 287). К этому можно добавить, что к славе Г. де Фриза как переоткрывателя законов Менделя следует добавить два важных пионерских концептуальных представления: 1) о нестабильном состоянии генов и 2) о существовании критических периодов в проявлении наследственных признаков (Фриз, 1932; Vries, 1912).

Подробно рассматривая динамику идей в области учения о макроэволюции, В. И. Назаров (1991) приходит к выводу, что де Фриз высказал три кардинальных положения, составивших ядро современной теории прерывистого равновесия и находящихся сейчас в фокусе острых дискуссий: идею о неравномерности темпа мутирования и эксплозивности видообразования, представление о двух разных путях видообразования — "групповом" и "филогенетическом" (это близко к современным представлениям о кладистическом и филетическом видообразовании), а также идею независимости акта видообразования от естественного отбора, борьбы за существование.

С точки зрения истории и методологии науки интересно, что нередко исследователь специально отбирает тот материал для исследования, который соответствует его интуитивной гипотезе. Мендель специально выбрал горох как жесткий самоопылитель и специально выбрал для исследования четкие единичные признаки, поведение которых можно было с легкостью изучать в ряду поколений. Он писал, что "выбор растительной группы, которая будет служить опытам подобного рода, должен быть сделан с наивозможной осторожностью, если мы не хотим подвергнуть риску самый успех опыта". Напротив, де Фриз подыскивал для работ по анализу наследственной изменчивости вид растений, который в силу каких-то внутренних причин отличался бы сильной изменчивостью. Только после того, как Г. де Фриз просмотрел 100 видов, он остановился на энотере. И его выбор оказался фантастически удачен для задуманных целей.

На одном заброшенном картофельном поле вблизи деревни Гильверзум в 1886 г. он обратил внимание на популяцию энотеры, растения, ввезенного из Америки и одичавшего в Европе. В следующем 1887 г. он нашел на этом же поле двух мутантов (забегая вперед в терминологию) и заложил многолетний опыт по изучению частоты возникновения мутантов.

Энотера оказалась уникальной в смысле своей генетической конституции, а изучение закономерностей ее наследственной изменчивости и видообразования таит в себе еще множество загадок. Работая с энотерой, Г. де Фриз получил от первых посеянных в 1886 г. девяти растений около 53 тыс. потомков в период 1886–1899 гг. и среди них около 800, или 1,5% форм, имеющих резкие отклонения от исходного типа. Эти отклонения были названы мутациями. Мутации возникали внезапно, непредсказуемо, в разных направлениях. В ряде случаев, отдельные мутации захватывали сразу множество признаков и полностью изменяли габитус растения, причем эта совокупность признаков передавалась как дискретная единица. Такие резко отличающиеся друг от друга формы, возникающие внезапно, де Фриз назвал "элементарными видами". К их появлению отбор никакого отношения не имеет. Что касается вида в дарвиновском понимании, то он, по мнению де Фриза, представляет собой совокупность "элементарных видов", впоследствии названных линнеоном.

Совершенно сходные идеи в работе "Гетерогенезис и эволюция. К теории происхождения видов" развил необычайно талантливый ученый, директор ботанического сада при Петербургском университете, академик С. И. Коржинский (1861–1900), проживший всего 39 лет. Гетерогенезисом был назван процесс внезапного сальтационного появления форм, отличающихся комплексом новых признаков. "Эти признаки обладают большим постоянством и неизменно передаются по наследству из поколения в поколение. Таким образом, сразу возникает новая раса столь же прочная и постоянная, как и те, которые существуют с незапамятных времен" (цит. по: Филипченко, 1977, с. 162).

Что касается происхождения садовых растений, то С. И. Коржинский категорически утверждал, что во всех известных ему случаях новые разновидности возникли путем внезапных отклонений от исходных форм. В своих лекциях по генетике, опубликованных в Мюнхене в 1911 г. и в русском переводе два года спустя, Рихард Гольдшмидт заключает, что *"среди ботаников заслуга накопления наибольшего числа фактических данных, имеющих отношение к внезапному возникновению растительных форм, принадлежит русскому ботанику академику С. И. Коржинскому"* (Гольдшмидт, 1913, с. 135).

Инициированные де Фризом исследования по генетике, цитологии и систематике в роде *Oenothera*, привели к открытию фантастических механизмов в организации генетической системы размножения, способах наследственной изменчивости и видообразования. В сводке по цитогенетике (Суонсон, Мерц, Янг, 1969) ситуация

с энотерой образно названа "бунтом против эволюции". Здесь оказалось "можно то, что нельзя", а именно: сочетание таких элементов генетической системы, каждый из которых сам по себе вреден, а в комбинации дает вполне удовлетворительный результат. Среди них: 1) вовлечение группы или целого набора хромосом в реципрокные транслокации, что обычно приводит к резкому падению фертильности вследствие хромосомной нестабильности гамет и зигот; 2) накопление летальных мутаций; 3) резкое ограничение рекомбинаций, когда транслокационный комплекс передается как целое; 4) неспособность целого набора хромосом проходить либо через женский, либо мужской гаметогенез.

И несмотря на это, завезенные два-три века назад в Европу из Северной Америки растения рода *Oenothera* образовали сложные гибридные формы видового ранга, по терминологии В. Гранта (1984) "гетерогамные микровиды". Они распространились в Европе как сорняки, а вид *Oe. lamarckiana*, который специально был выбран де Фризом для исследования, не только распространился по всей Европе, а позднее вновь утвердился в Америке!

Распространено мнение, к сожалению кочующее по разным учебникам и сводкам, что де Фриз обнаружил не мутации, а лишь редкие рекомбинации, выщепляющиеся в потомстве транслокационных гибридов. Но это, во-первых, не так. А во-вторых, в случае энотеры трудно отличить мутации и рекомбинации. С современных позиций очевидно, что процессы мутации и рекомбинации на молекулярном уровне переплетены и разграничение это нередко вопрос терминологии (Хесин Р. Б., 1984, с. 279). Г. де Фриз обнаружил три типа мутаций: генные, хромосомные и геномные. Среди типично генных были "*brevistylis*" с коротким столбиком цветка и *nana* — карликовые растения (Cleland, 1935, 1962; Грант, 1984; Burnham, 1980).

К хромосомным мутантам, обнаруженным Г. де Фризом и его учениками в первые же годы, относятся трисомии ($2n = 15$ вместо $2n = 14$). Сначала де Фриз выделил их как относительно константные формы, отличающиеся множеством признаков, и лишь затем был определен их хромосомный статус как трисомиков.

Он впервые обнаружил формы, которые в терминах классической генетики соответствуют геномным мутациям. А именно, полиплоидную форму *gigas*, которая возникла на 4-й год его опытов среди около 14000 исследованных растений. И, наконец, в разные годы среди в общей сложности 54 000 исследованных растений де Фриз зафиксировал возникновение так называемых "полумутантов" (частота их появления 0,06%). Растения этого типа, названные *rubrinervis*, характеризовались красными жилками на листьях, широкой красной полосой на чашечке и плодах и слабым развитием луба.

Как позднее было показано (Cleland, 1962), кариотип исходного вида *Oe. lamarckiana*, с которым работал Г. де Фриз, имел 12 пар хромосом, объединенных в транслокационное кольцо, и одну пару свободную. А "полумутант" *rubrinervis* имел 4 свободных пары и 6 пар, объединенных в кольцо. Для возникновения такой формы в потомстве отдельных растений рекомбинационным путем необходимо, чтобы в отдельных половых клетках одновременно происходили множественные рекомбинационные обмены, причем в определенных участках! Такое событие можно представить себе только в рамках современной генетики, когда стало известно, что множественные обмены могут происходить в местах локализации мобильных элементов, а также быть следствием так называемых "транспозиционных взрывов" и множественных упорядоченных транспозиций (Engels, 1983; Герасимова, 1990; Гвоздев, Кайданов, 1986, 1990). Можно суверенно полагать, что подобные события будут описаны и у энотеры, исследование которой сулит множество открытий в области механизмов наследственной изменчивости.

В эволюционной генетике, помимо энотеры, доводы в пользу множественных одномоментных хромосомных перестроек получены при исследовании хромосомного полиморфизма у роющих грызунов — слепушонок группы *Ellobius tancrei*, относящихся к надвиду *E. talpinus*. Здесь были открыты так называемые "робертсоновские веера" с варьированием в числе хромосом от 54 до 32. При этом получены доводы, что "54 и 32-хромосомные кариотипы должны были возникнуть за счет резкой скачкообразной перестройки всего кариотипа в целом, приведшей к одномоментному слиянию 16–20 акроцентрических хромосом и 8–10 метацентриков" (Воронцов, 1988, 1999).

Наконец, с точки зрения путей видообразования де Фриза следует считать первооткрывателем двух новых типов видообразования: 1) хромосомного, в частности полиплоидного и 2) гибридогенного. В случае гибридогенного видообразования один вид содержит два разных хромосомных комплекса, которые передаются потомству как целое и в разных комбинациях скрещивания "порождают" новые виды. Ученик и последователь де Фриза О. Реннер открыл, что геном вида *Oe. lamarckiana*, с которым работал де Фриз, состоит из двух транслокационных комплексов *gaudens* и *velans*. В них все 7 пар хромосом связаны взаимными обменами и передаются совместно как одна гигантская хромосома.

При скрещивании растений вида *Oe. lamarckiana* (комплексы *velans/gaudens*) и *Oe. strigosa* (комплексы *deprimens/stringens*) получают все четыре возможные комбинации, имеющие статус вида и распространенные в природных популяциях (Грант В., 1984, с. 368). Другими словами, в каждом скрещивании происходит "порождение видов", которое можно наблюдать воочию!

Открытые у энотеры транслокационные гибридные видообразовательные системы, названные комплексами Реннера, обладают еще двумя поразительными особенностями. Во-первых, летальностью каждого из них в гомозиготе, так что возникает сбалансированная перманентная гетерозиготность, когда выживают только гетерозиготы. Именно этот, открытый в опытах де Фриза феномен, натолкнул Г. Меллера на идею использовать метод сбалансированных летелей для создания генетического метода количественного учета возникновения мутаций у дрозофилы. Во-вторых, один из реннеровских комплексов передается только через яйцеклетку, а другой — только через пыльцевые клетки, т. е. в гаметогенезе у гибридогенного вида происходит элиминация одного из геномов.

Кратко суммируем значение работ де Фриза для генетики видообразования и эволюционной теории. Г. де Фриз установил неравномерность темпа эволюционного процесса, наличие всплесков мутаций, которые происходят в "мутационные периоды". В период этих всплесков возникают скачкообразные мутации, резко меняющие облик растений, вызывающие резкие изменения в системе воспроизведения, в результате чего сальтационно возникают формы видообразовательного ранга. Подобные сальтационные изменения могут происходить повторно. В опытах Г. де Фриза и

его учеников и последователей на энотере было открыто хромосомное видообразование (полиплоидия) и гибридогенные виды, образованные на основе транслокационных комплексов.

Справедливо считается, что "классическая дарвиновская концепция понимает видообразование как постепенный градуалистический процесс" (Воронцов, 1988б). Генетические исследования де Фриза доказали возможность хромосомного сальтационного (полиплоидия) и гибридогенного видообразования. Оно оказалось повсеместно распространенным у растений. У покрытосемянных растений около 52–58% видов являются полиплоидами, по преимуществу это аллополиплоиды, растения объединяющие геномы разных видов. Причем, с такими сложными переплетениями полового, бесполого, гибридного размножения, с такими поразительными системами естественной хромосомной инженерии, что приходится расширить концепцию вида до разных по емкости видовых единиц (Грант, 1984, Малецкий, 1995).

Ведущее концептуальное открытие в этой области было сделано в 1917 году датским генетиком О. Винге, который предположил, что у межвидовых гибридов в случае удвоения у них числа хромосом, могут восстановиться мейоз и плодовитость. "*Настоящее исследование имеет непосредственное отношение к этой идее. Оно может рассматриваться как экспериментальное обоснование теории гибридного происхождения полиплоидных видов*", — таково введение к классической работе Г. Д. Карпеченко (1927). Он впервые синтезировал новую неизвестную в природе видовую форму *Raphanobrassica*, константный полиплоидный межродовой гибрид между редькой и капустой. Совершенно справедливо Н. Н. Воронцов (1999) называет синтез рафанобрассики первым случаем конструирования нового генома, того, что в конце 70-х стало называться генетической инженерией.

Через три года шведский генетик Арне Мюнтцинг впервые осуществил ресинтез дикорастущего в природе аллополиплоидного вида пикульника рода *Galeopsis*. Природная хромосомная инженерия создает гибридогенные полиплоидные комплексы видов, открытые и изученные американским ботаником Ледьярдом Стеббинсом. В этих комплексах геномы нескольких диплоидных исходных видов могут вступать между собой во всевозможные гибридные аллотетраплоидные комбинации. Объединяться могут сразу несколько геномов, так что предком одного вида может ни один, а несколько видов, как, например, у обычной мягкой пшеницы, у видов хлопчатника (Грант, 1984).

Неожиданно выяснилось, что гибридогенное, сходное в принципе с энотерой, видообразование регулярно встречается в ряде групп позвоночных и беспозвоночных животных. Гибридогенное видообразование описано уже у 50 видов позвоночных (Боркин, Даревский, 1980, 1989; Кирпичников, 1988; Tunner, Herrich-Tunmer, 1991; Даревский, 1995). Оно принимает три основные формы: партеногенез (спермин не нужны для развития яйцеклеток видов-гибридов); гиногенез (спермин нужны лишь для активации развития, но развитие происходит на основе женских гамет и наследование матроклинно); и собственно гибридогенез, когда гибридный вид образуется на основе гибридных зигот, но один из родительских геномов *селективно элиминируется в клетках полового пути в ходе гаметогенеза и мейоза*.

Гибридогенез оказался широко распространен у скальных ящериц рода *Lacerta*, живущих в горных районах Закавказья. Среди 18 близких видов комплекса *L. saxicola* 7 имели гибридогенное происхождение. Все они состояли из партеногенетических самок, способных размножаться без самцов. Но они способны также скрещиваться со своими собратьями из двуполых видов и порождать новые гибридогенные виды. В последнем варианте примерно в 10% случаев возникают триплоиды. Причем у некоторых групп ящериц, вьетнамских гекконов и агам, триплоиды оказались плодовитыми. Поскольку гибридогенез здесь является нормой, то (1) одни и те же партеновиды порождаются вновь и вновь в разное время и (2) одни и те же двуполые виды способны вступать в разные гибридогенные связи и порождать таким образом разные виды! (Даревский, Гречко, Куприянова, 1999).

У животных обнаружено также удивительное явление избирательной элиминации одного из геномов получило название "геномное исключение". У гибридного вида хромосомы одного из родительских видов как бы одалживаются для построения соматических тканей. Вот почему было предложено именовать такой способ видообразования как "кредитогенез" (Боркин, Даревский, 1980). Элиминация одного из родительских геномов в клетках полового пути может быть названа также как "геномоцид". Это явление было описано и у растений в случае отдаленных гибридов ячменя. Природный гибридогенез в сочетании с геномоцидом в зародышевом пути был обнаружен у некоторых видов беспозвоночных.

Особенно поразительной оказалась гибридогенная система у палочников рода *Bacillus*, где сосуществуют пять способов воспроизведения (Giorgi, 1992; Mantovani, Scali, 1992):

1) обычное бисексуальное размножение, 2) гибридогенез, 3) партеногенез, 4) гиногенез и 5) андрогенез — первый случай такого рода, обнаруженный как регулярное событие в природных популяциях (схема на рис. 1).

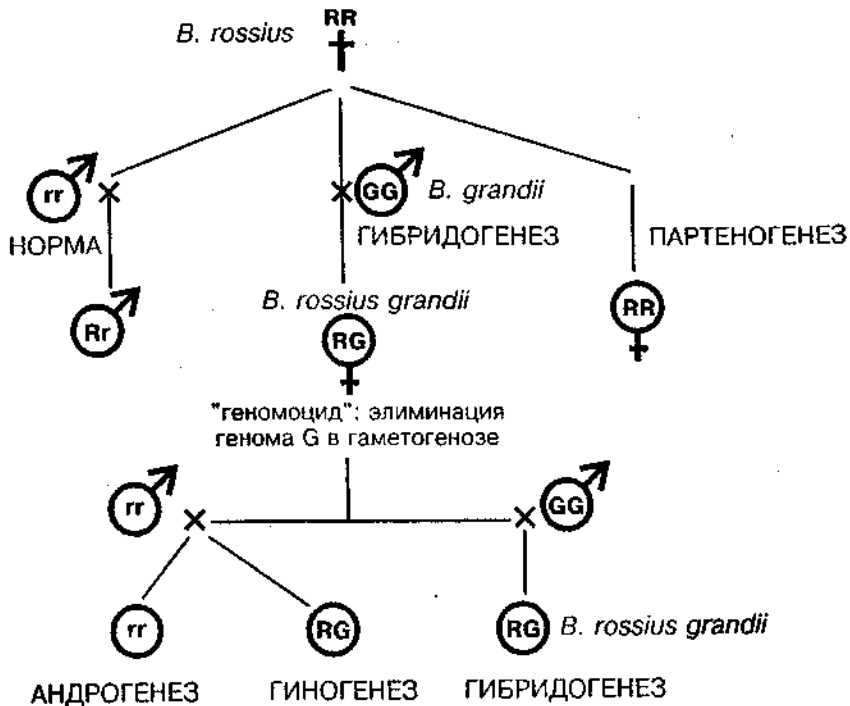


Рис. 1. Гибридогенез у видов палочника (род *Bacillus*) как пример недарвиновского видообразования, открытого на энотере Г. де Фризом. R и r обозначают геномы вида *B. rossius* у самок и самцов, G — геном *B. grandii* (no Mantovani, Scali, 1992; Giorgi, 1992).

2.2.4. Мутационное видообразование и биогеография. Исследования Виллиса и их оценка де Фризом

Как известно, резкий переход Томаса Моргана от эмбриологии к генетике совершился под влиянием работ по теории мутаций Гуго де Фриза (Allen G., 1985; Музрукова, 1988, 1993). В 1904 г., через год после выхода второго тома своего труда "Мутационная теория", Г. де Фриз был приглашен в Америку для чтения лекций в университете Беркли, Калифорния. Книга его лекций под названием "Species and Varieties. Their origin by mutation" вышла в Америке первым изданием в 1904, вторым изданием в 1905 г. и третьим изданием — в 1912 г. (Vries H., 1912). Редактор, глава отдела ботаники Карнеги института в Вашингтоне МакДуглас, предпослал к книге три характерных эпиграфа:

- Происхождение видов есть явление природы. **Ламарк.**
- Происхождение видов есть объект изучения. **Дарвин.**
- Происхождение видов — объект эксперимента. **Г. де Фриз,**

Сам Г. де Фриз в предисловии к вышедшим лекциям отметил, что его исследования, находятся в полном соответствии с принципами Дарвина и касаются лишь углубленного анализа некоторых аспектов наследственности, изменчивости, отбора и мутаций, которые ранее были неясными. Однако спустя 20 лет Г. де Фриз более четко изложил свою позицию и свои научные симпатии.

В 1923 г. он опубликовал в авторитетном генетическом журнале "Journal of Heredity" статью под названием "Изложение теории Дж. Виллиса о происхождении видов" (Vries H., 1923). Ни эта статья, ни причины ее написания, ни результаты исследований Дж. Виллиса и его теория почти не обсуждаются и не цитируются в научно-исторической литературе, посвященной развитию эволюционной теории и ее связям с генетикой. Хорошо, например, известна концепция "макрмутаций" Р. Гольдшмидта, предложенная в 1940 г. (Goldschmidt R. B., 1940). Она обычно упоминается во многих сводках по СТЭ как несостоятельная, или надуманная. И только с конца 70-х годов ситуация изменилась (Gould S. J., 1977; Воронцов Н. Н., 1988а, б).

А между тем, на что специально обратил внимание В. Назаров (1991), Р. Гольдшмидт в числе своих непосредственных предшественников называет только двух ботаников-систематиков — Г. Гаппи и Дж. Виллиса. Р. Гольдшмидт цитирует отрывок из книги J. C Willis (1922), где говорится, что для видообразования "одной большой и жизнеспособной мутации, встречающейся на участке земли в несколько квадратных ярдов и, возможно, один раз в пятьдесят лет, по-видимому, будет достаточно. Шансов заметить такую мутацию практически нет". Обсуждая недавно концептуальные аспекты теории Дж. Виллиса и математическую трактовку его данных, сделанную в 1924 г. английским математиком Юлом, Ю. В. Чайковский (1991) констатирует, "что ученый мир пренебрег и самими наблюдениями и фактами многократного точного совпадения этих наблюдений с простой и ясной теорией".

Причина такого небрежения состоит в номогенетическом характере концепции Дж. Виллиса, в отрицании одного из ключевых положений теории Дарвина.

Джон Кристофер Виллис выпустил две книги в издательстве Кембриджского университета. Первая из них вышла в 1922 г. и называется "Age and Areal" или "Возраст и Ареал" (Willis J. C., 1922) с подзаголовком "Изучение географического распределения и происхождения видов". В книгу включен ряд глав, написанных другими авторами, в том числе и статья Г. де Фриза "Возраст и ареал" и мутационная теория". В 1940 г. Дж. Виллис выпустил вторую книгу "Ход эволюции" с оппозиционным подзаголовком "Дифференциация и дивергентная мутация нежели естественный отбор" (Willis, 1940).

В период с 1896 г. по 1911 г. Дж. Виллис проводил ботанико-географическое изучение о. Цейлона, Южной Индии, Новой Зеландии, затем занял пост директора Ботанического сада Рио де Жанейро. "Гипотеза, которую я назвал "Возраст и Ареал", не случайное открытие, я пришел к ней постепенно, в результате почти 20-летней работы, детально изучая флору Цейлона и сопредельных стран" (Willis, 1922).

Отметить две важные оригинальные особенности исследования Дж. Виллиса:

1) количественный статистический учет числа видов в роде и числа родов в семействе в сопоставлении с характером их встречаемости; 2) сопоставление полученных распределений в разных ареалах.

Во флоре о. Цейлона среди 2809 видов покрытосеменных 809 видов были эндемичными для острова. При этом область распространения около 200 эндемиков была ограничена группой гор или даже отдельными горами. Среди 1027 родов растений 23 рода — эндемичны для о. Цейлона. При этом большинство родов было представлено одним видом, четыре рода — по 2–3 вида и только в двух эндемичных родах было больше десяти видов. Дж. Виллис разделил по степени распространения все виды на 6 классов от 1 (очень распространен) до 6 (очень редок), т. е. чем больше значение, тем реже встречаемость. Далее сопоставлялась встречаемость видов на о. Цейлоне и в Южной Индии (материк).

Общий результат был таков: виды, которые широко распространены на о. Цейлон, были частыми и на материке, в Индии. Чем реже встречался вид на о. Цейлон, тем больше была вероятность обнаружить его среди эндемиков. Виллис сделал вывод: чем раньше данный вид попал с материка на о. Цейлон, т. е. чем больше возраст вида, тем больше шансов ему распространиться. Именно "старые виды" широко распространены на о. Цейлон. Эндемики о. Цейлон — это наиболее молодые виды. Подобная картина была типична для любого рода, включающего 10–15 видов, т. е. там, где можно было провести полуколичественную оценку. Картина повторилась при сопоставлении распределения видов двух соседствующих больших островов Новой Зеландии и отстоящих от них на разное расстояние островков того же архипелага.

Роды, которые наиболее богаты видами — это наиболее старые по возрасту в том или в другом семействе. Число видов в роде коррелирует также с характером их географического распределения в такой степени, что позволяет делать предсказание. Дав краткий обзор данных Дж. Виллиса, Г. де Фриз вслед за Дж. Виллисом делает следующий вывод (Vries H., 1923):

"На основе этих статистических результатов теория происхождения видов путем естественного отбора неограниченных вариаций может быть серьезно оспорена. Как правило, скорость распространения новых видов независима от их особой организации. Эта скорость одинакова для всех видов. В большинстве своем эндемики возникли вовсе не в ходе адаптации к местным условиям... Систематические признаки, которые отделяют один вид от другого, не показывают какой-либо регулярной связи с борьбой за существование".

Привожу важное феноменологическое обобщение Дж. Виллиса: *"Ареал, занимаемый на данное время в данной стране какой-либо группой из родственных видов числом не менее 10, если условия относительно постоянны, зависит в основном от возраста видов этой группы в этой стране; общая картина может существенно меняться под действием природных барьеров: морей, рек, гор, изменений климата, влияния разных экологических факторов, включая человека и других причин"* (Willis, 1922).

Другая эволюционная закономерность, установленная Дж. Виллисом — распределение числа видов в роде и числа родов в семействе соответствует так называемой "логарифмической кривой" (см.; обсуждение в книге Ю. В. Чайковского, 1991). Закономерность не утрачивает своей строгости, если оговариваются условия, при которых она проявляется. Например, менделевское расщепление 3:1 в реальности очень часто искажается, ибо для своего выполнения требует целого ряда условий: чистота гамет, полное проявление признака, наконец, необходимо изучить достаточное число потомков при расщеплении.

По удивительному, однако, не столь уж редкому в истории науки совпадению, две книги с серьезной критикой ведущей роли естественного отбора в видообразовании и эволюции и, напротив, выявляющие закономерные, номогенетические стороны эволюции — "Номогенез" Л. С. Берга и "Возраст и Ареал" Дж. Виллиса вышли в один и тот же год. И уже в английском издании "Номогенеза", опубликованном в 1926 г., Л. С. Берг в ряде мест цитирует Дж. Виллиса. Он приводит заключительные слова из помещенной в книге Дж. Виллиса статьи Г. де Фриза: *"Привычную фразу, что виды приспосабливаются к окружающим условиям, надо, следовательно, понимать наоборот, а именно, что большинство из имеющихся сейчас видов живут в условиях, наиболее полезных для них... Выражаясь более популярным языком, можно сказать, что, в конечном итоге, виды выбирают наилучшую среду обитания. Благоприятные местные условия вызывают быстрое размножение, тогда как в других местах эти формы остаются редкими или медленно исчезают"* (Берг Л. С., 1977, с. 178).

2.2.5. Номогенетические аспекты закона гомологических рядов

Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости, сформулированный Н. И. Вавиловым (1968), включает два феноменологических обобщения:

"1. Виды и роды генетически близкие, характеризуются сходными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что зная ряд форм в пределах одного вида, можно предвидеть нахождение параллельных форм у других видов и родов. Чем ближе генетически расположены в общей системе роды и линнеоны, тем полнее сходство в рядах их изменчивости.

2. Целые семейства растений в общем характеризуются определенным циклом изменчивости, проходящей через все роды и виды".

В соответствии с этим законом Н. И. Вавилов предсказал существование безлигульной формы у ржи. Такие формы не удалось найти только у ячменя, хотя на основании закона их следовало ожидать и у других растений. И действительно, А. Н. Луткову удалось получить путем облучения безлигульную мутацию ячменя.

Группы видов и роды отличаются в основном немногими признаками — "радикалами", а изменчивость других признаков сходна. Сходство изменчивости может базироваться не только на сходстве генов, но и на ограниченности формообразования. Иными словами, изменчивость вовсе не хаотична, а имеет определенное русло и может быть у разных видов сходна, несмотря на различие генов.

На основании выделенных видовых, родовых и других радикалов Н. И. Вавилов предложил перестроить систематику: *"Важнейшей задачей систематики является выработка единой системы, в основу которой должны быть поставлены специфические различия видов и родов, их радикалов наряду с учетом гомологических рядов изменчивости в пределах видов"*. Например, для пшениц таким видовым радикалом является прежде всего кратное семи число хромосом: 14, 28 и 42 (однозернянки, твердые и мягкие пшеницы). Очевидно, что такой радикал, как кратное изменение в числе хромосом, не мог возникнуть постепенно, путем отбора, Переход происходил сразу, путем хромосомных и геномных мутаций с одного числа хромосом на другое.

Использование диагностических признаков-радикалов для построения системы классификации организмов, не зависимой от их происхождения, филогении, представляло собой, по существу, отрицание дарвиновского принципа дивергенции. Последователь. Дарвина, Э. Геккель — предложил, исходя из принципа дивергенции, строить естественную систему в форме генеалогического древа. Но если существует параллелизм, гомология, то тем самым существенно ограничивается принцип дивергенции, а сходство организмов более не может служить надежным показателем их родства.

Исходя из закона Н. И. Вавилова, получали отнюдь не адаптивное толкование многие случаи мимикрии, подражание одних видов другим в форме, окраске и т. д. Это сходство может иметь адаптивный характер, но вовсе не есть результат отбора, а представляет собой, согласно Н. И. Вавилову, "во многих случаях повторение циклов изменчивости в различных семействах и родах". Предсказание Н. И. Вавилова замечательно подтвердилось, когда впоследствии среди насекомых было обнаружено много случаев так называемого "псевдомиметизма", когда представители одного семейства "подражают" представителям многих других семейств. Часто приводимые случаи мимикрии у бабочек отнюдь не всегда носят приспособительный характер, ибо оказалось, что модель и имитатор обитают в разных местах. Подобные факты собраны в книге Л. С. Берга (1977).

Естественный отбор не создает мимикрию шаг за шагом, а отбирает те или иные закономерно возникающие формы. Н. И. Вавилов рассматривает случай поразительного сходства плоскосемянной вики, засоряющей посевы чечевицы. Семена вики — сорняка настолько сходны по окраске и размерам с семенами чечевицы, что не могут быть разделены никакой сортировальной машиной. Оба вида одновременно цветут и созревают. Обнаруженное сходство, очевидно, возникло за счет бессознательного отбора со стороны человека, когда при помощи сортировальных машин отделялись формы вики, близкие к тарелочной чечевице по размеру и форме семян. Но роль отбора здесь подчиненная. Сравнительно-географический анализ показал большое сходство двух родов в отношении изменчивости семян, что в целом, согласно Н. И. Вавилову, *"является прекрасной иллюстрацией гомологических рядов"* и *"обуславливается общими правильностями формообразования"*.

По сравнению с известными Дарвину фактами "аналогичных изменений" у близких видов, фактов, которые Ч. Дарвин считал несущественными, закон Н. И. Вавилова приобрел универсальность для теории эволюции. Ибо а) он распространялся не только на близкие виды, но и на разные роды одного семейства; б) постулировалась возможность предсказывать характер изменчивости в близких родах; в) сходство морфологических признаков у близких и далеких видов получало истолкование не только историческое или филогенетическое (как результат общности происхождения и обладания общими генами), но и номотетическое, основанное на общих "правильностях формообразования" или на параллелизме действия отбора на несходные генотипы.

Неудивительно, что, придавая большое значение "общим правилам формообразования", Н. И. Вавилов с интересом отнесся к идеям Л. С. Берга, найдя в книге "Номогенез" *"массу любопытного... По уклону мысли мы во многом сходимся с Львом Семеновичем"* (Вавилов, 1980, с. 56). Большое влияние концепция Н. И. Вавилова оказала на А. А. Заварзина и его учение о параллелизмах клеточных и тканевых структур, разработанное в 1920–1930-е годы.

Номотетический аспект закона Н. И. Вавилова оригинально разработан в концепции типологии С. В. Мейена (1978, 1980). Помимо понятия "архетип", введенного в эволюционную морфологию в XIX в. Оуэном (см.; Канаев И. И., 1966), С. В. Мейен вводит понятия *мерона* и *рефрена*. Мерон соответствует разным внутренним частям организма или классу частей (напр.; "конечность"). Мерономия — учение о меронах — должна войти, по мысли Мейена, в теорию морфологии организмов. Важной закономерностью мерономии являются гомологические ряды Н. И. Вавилова или, по терминологии С. В. Мейена, *"повторяющиеся полиморфические множества или рефрены"*.

Изменение в терминологии связано с тем, что сходный характер полиморфизма, сходный рефрен может затрагивать и не гомологичные части или органы. Например, в разных семействах высших растений повторяются простые, пальчатые и перистые листья. Но важно не только то, что от рода к роду повторяются эти три типа, но гомологичен и способ преобразований одного типа в два других в пределах разных родов. "Одни и те же закономерности морфологического преобразования прослеживаются на органах самого разного происхождения, совершенно различной функции". Повторность типов преобразования настолько велика, что рефрены вполне могут являться основанием для прогноза, т. е. для экстраполяции полиморфического множества в тех случаях, когда известна какая-то его одна часть (Мейен, 1980).

2.2.6. Неадаптивные процессы в эволюции

В статьях А. А. Любищева "Философские проблемы эволюционного учения" и "О постулатах селектогенеза" (Любищев, 1982) есть глубокое замечание о том, что, устранив телеологию в области онтологии, Ч. Дарвин восстановил эвристическое значение конечных причин. Естественный отбор действует так, что в конце концов

приводит к целесообразности. Отсюда возникло убеждение, что всякие различия между близкими видами, популяциями одного вида должны иметь адаптивный характер. А если и наблюдаются неадаптивные или нейтральные признаки, то они есть результат коррелятивной изменчивости, т. е. связаны в своем развитии с каким-то очень адаптивным признаком.

В классической статье С. С. Четверикова, опубликованной в 1926 г., был сделан вывод, что в силу постоянного мутационного давления виды-перекрестники в гетерозиготном, скрытом состоянии должны нести множество рецессивных мутаций. В результате изоляции или резких колебаний численности эти мутации могут перейти в гомозиготное состояние. Процесс изоляции особенно характерен для островных форм, отличающихся друг от друга многими признаками. В одних островных или изолированных популяциях в гомозиготу переходят одни сочетания генов, в других — за счет случайных процессов — выщепляются совершенно иные гены. Так создается дифференциация внутри вида, которая может быть основой для обособления новых видов. Но эта эволюция уже не будет носить адаптивный характер. Приведем два важных высказывания из статьи С. С. Четверикова:

"Систематика знает тысячи примеров, где виды различаются не адаптивными, а безразличными (в биологическом смысле) признаками, и стараться подыскивать им всем адаптивное значение является столь же малопродуктивной, как и неблагодарной работой, где подчас не знаешь, чему больше удивляться — бесконечному ли остроумию самих авторов или их вере в неограниченную наивность читателей".

"Адаптивная эволюция вне условий изоляции... никогда не может повести к распаду вида на два, к видообразованию... Истинным источником видообразования, истинной причиной происхождения видов является не отбор, а изоляция" (Четвериков, 1983).

Спустя 30 лет после публикации своей статьи, С. С. Четвериков в письме к А. Л. Тахтаджяну квалифицирует название книги Ч. Дарвина "О происхождении видов путем естественного отбора" — самой большой ошибкой ученого. Ибо вся книга Ч. Дарвина — *"фактически трактует не о происхождении видовых признаков и отличий, а о целесообразных приспособлениях организмов к окружающим их условиям, но ведь это вещи совершенно не равнозначные"* (Тахтаджян, 1991). Эволюционный процесс, отмечает далее С. С. Четвериков, не един, а многообразен, существует неадаптивная эволюция *"строгого статистического характера и ведущая к внутривидовой дифференциации, к многообразию живых форм и их видовых признаков, не имеющих адаптивного значения"*.

Подобные закономерности и были выявлены в многолетних исследованиях Дж. Виллиса, о которых шла речь выше. Совершенно независимо от Четверикова, он сходным образом выражает один из главных итогов своей работы: *"Почти после пятидесяти лет исследований автор приходит к выводу, что эволюция и естественный отбор перпендикулярны друг другу..."* (Willis, 1940).

2.2.7. О восприятии концепции макроэволюции

Есть понятия и представления, которые стали классическими и столь привычно вошли в науку, что уже забылось, кто и когда ввел их в обиход. Такова судьба терминов микро- и макроэволюции, впервые употребленных Ю. А. Филипченко в 1927 г. в немецком издании его книги "Изменчивость и методы ее изучения" (это было третье со времени написания издание, четвертое вышло в 1929 г. на русском языке). В известном генетическом словаре (Rieger, Michaelis., Green, 1976) автором понятий "микроэволюция" и "макроэволюция" назван Р. Гольдшмидт (1940).

Смысл разграничения двух понятий звучит у Ю. А. Филипченко так: *"Эволюция особенностей низших систематических единиц — одно, а эволюция родовых признаков — совсем другое. Первая может считаться в настоящее время более или менее разрешенной и для ее объяснения процессы подбора, мутаций и рекомбинаций имеют очень большое значение. О второй мы пока ничего не знаем..."* (Филипченко, 1929). Здесь Ю. А. Филипченко следует критике в адрес дарвиновских представлений, сделанной еще в XIX в. немецким ботаником Альбертом Вигандом и американским палеонтологом Эд. Копом. Обсуждая тезис А. Виганда, что понятие рода определяется не числом относящихся к нему видов, а характером его особенностей, Ю. А. Филипченко пишет: *"Принцип расхождения признаков, при помощи которого Ч. Дарвин думал объяснить происхождение не только разновидностей и видов, но и всех высших систематических единиц, отличающихся друг от друга глубокими морфологическими или анатомическими различиями, безусловно, представляет слабейшую часть его теории. Это столь же парадоксально, как и предположение, будто кузнечик путем бесчисленного ряда прыжков может подняться до облаков"*.

Ю. А. Филипченко исходил из глубинного философского или метафизического принципа, что эволюция мира живых организмов как всякой системы, происходит по общим канонам, *"управляющим развитием всякого целого, каково бы оно ни было"*. К такому выводу он пришел еще в 1915 году (см. Александров, 1982). Целое развивается автогенетически, за счет внутренних причин. Развитие любого целого, *"будет ли такой системой зародыш, весь мир организмов, Земля как небесное тело, вся солнечная система"* (Филипченко, 1977, с. 182), определяют три рода факторов: 1) самостоятельные, заключенные в самой системе (как, например, развитие яйцеклетки), 2) зависимые частично от системы, частично от среды, и 3) внешние причины, лежащие вне системы. Подобное подразделение сделано впервые немецким эмбриологом Вильгельмом Ру (1850–1924). В идее автогенеза нет ничего мистического. Напротив, как говорил Ю. А. Филипченко, *"кому же придет в голову искать основные причины развития хотя бы солнечной системы вне ее самой, хотя и при этом были, вероятно, известные индифферентные причины, так сказать, второго порядка, лежащие извне"*.

Холистический системный подход привел Филипченко к убеждению в специфичности факторов и механизмов макроэволюции. Общие, родовые признаки закладываются в онтогенезе раньше видовых, они меньше подвержены изменчивости, и их генетический контроль должен быть иным, отличным от менделирующих генов. На основе

собственных исследований по генетике количественных признаков и структуре колоса у пшениц, Филипченко полагал, что "родовые" признаки определяются не дискретными генами, а "плазмоном" — *"общей структурой белков протоплазмы, взятых в целом"*. Плазмон не разложим на отдельные элементы.

Таким образом, с точки зрения эволюционной генетики, особенности макроэволюции по Филипченко включают: а) особый материальный субстрат — либо упорядоченная организация яйцеклетки, либо особого рода гены дифференцировки, отличающиеся по характеру действия от обычных менделевских; б) особые недарвиновские механизмы эволюции признаков высших систематических категорий. Оба эти положения в определенной степени нашли подтверждение в современной генетике (Александров, 1982).

Дальнейшее развитие идей Филипченко было сделано Гольдшмидтом в его известной книге "Материальные основы эволюции" (Goldschmidt, 1940). Для объяснения прогрессивной эволюции Гольдшмидт ввел представление о системных мутациях и макромутациях. Первые он связывал с хромосомными перестройками, вроде тех, что вызывают эффект положения. Гольдшмидт оппонировал обычному представлению о дискретности хромосомы, состоящей из отдельных генов. Он считал, что хромосома — это целостная упорядоченная система, определенные нарушения ее "полей" приводят к резким изменениям эмбрионального развития.

Системная мутация представляет собой один или несколько мутационных актов, которые переводят работу генетической системы с одного режима на другой, влияя сразу в целом на многие стороны онтогенеза и создавая новую видовую или родовую форму. *"Эволюция означает переход одной достаточно стабильной органической системы в другую, но также стабильную систему... Зародышевая плазма держит под контролем тип данного вида, регулируя процесс развития индивида... в соответствии с некой постоянной программой... Эволюция, следовательно, означает создание измененного процесса развития, регулируемого измененной плазмой"*. Таким образом, Гольдшмидт уже в 1940 году брал за основу понятия "система", "программа", которые вошли в обиход генетиков спустя 25 лет после работ Жакоба и Моно. Более того, интеллектуальный климат тех лет не способствовал теоретизированию в этом направлении. Известный эволюционист и ботаник А. Л. Тахтаджян, разрабатывающий принципы тектологии или "общей теории систем" в своей недавней книге приводит интересную подробность: теоретик биологии Людвиг фон Бергаланфи в 1937 году в Чикагском университете начал читать лекции с идеями общей теории систем, но "тогда такого рода теоретизирование пользовалось плохой репутацией и он не рискнул поэтому опубликовать рукопись" (Тахтаджян, 1997).

Если у Ю. А. Филипченко цитоплазма, плазмон как целое, определяла родовые особенности организации, то у Р. Гольдшмидта в роли целостного детерминанта выступала онтогенетическая система организма. Л. И. Корочкин (1999) детально аргументирует, что *"стройная концепция макроэволюции"* Гольдшмидта вполне созвучна современному пониманию связи онтогенетики с теорией эволюции... Эта концепция включает постулаты:

1. Макроэволюция не может быть понята на основе гипотезы о накоплении случайных точковых мутаций. Она сопровождается реорганизацией хромосом и генома.

2. Перестройки хромосом способны вызывать сами по себе значительный фенотипический эффект.

3. Этот эффект вызван реорганизацией систем межклеточных взаимодействий в процессе онтогенеза и способен вызвать появление форм, резко отклоняющихся от видовой нормы, так называемых "перспективных монстров". Они могут быть преадаптированы к определенной нише и, попав либо выбрав ее, способны дать начало новым видам и родам.

4. Системная реорганизация онтогенеза реализуется через эффекты генов-модификаторов, либо на основе макромутаций, резко меняющих в случае животных ключевые этапы онторегуляции, эндокринно-гормональный статус (гомеостазные мутации, акромегалия, гигантизм, карликовость, безволосость и т. д.).

Метафоры иногда сильно способствуют пониманию, принятию и популяризации идей. В случае Гольдшмидта все было наоборот. *"Очень жаль однако, что красочный и емкий термин "перспективные монстры" породил резко отрицательное отношение к основному тезису Гольдшмидта о том, что мутациям, оказывающим влияние на развитие, принадлежит центральное место в эволюции"*, — пишут в своей сводке "Эмбрионы, гены, эволюция" американские эмбриогенетики Рэфф и Кауфман (1986). Кроме того, причиной долгого неприятия эволюционных идей Гольдшмидта было его одно заблуждение, которое действовало на большинство генетиков вроде красной тряпки на быка. Из наличия фактов, указывающих на целостные свойства хромосомы, Р. Гольдшмидт склонен был отрицать столь определенно доказанную дискретность, подразделенность хромосомы на генетические локусы. Вопрос о соотношении целого и части — один из самых трудных вопросов в биологии в целом, и в особенности, в теории развития.

Обсуждая целостный и элементаристский подход к анализу развития, П. Г. Светлов постулирует одно специфическое свойство живых организмов: каждая часть обладает своими дискретными признаками и в то же время является элементом целого, подчиняется "биологическим полям" более высокого уровня и другим требованиям целого. Для эмбрионального развития характерно появление относительно автономных участков, не выпадающих из системы целого организма и не мешающих друг другу. *"О таких полях ничего не знают ни математика, ни физика"* (Светлов, 1964, с. 22; 1978).

Отрицание генов со стороны одного из классиков генетики, конечно, смущало многих генетиков и изолировало Р. Гольдшмидта в научном сообществе. Но Н. И. Вавилова, например, это вовсе не смущало. В одном из последних публичных выступлений в январе 1940 г. на заседании Отделения биологических наук АН СССР он указывает на работу его сотрудника Н. И. Нуждина по эффекту положения и выводам из нее близким к концепции Р. Гольдшмидта. Н. И. Вавилов сочувственно цитирует мнение Дж. Холдейна, что *"мистер Р. Гольдшмидт напоминает мне Вельзевула, который, будучи королем чертей, отказывается от чертей и говорит, что он никакого отношения к царству чертей не имеет, будучи отцом оных"* (В кн.: "Вавиловское наследие в современной биологии", 1989, с. 329).

Концепция Гольдшмидта, изложенная им в вышедшей в 1940 году в США книге "Материальные основы

эволюции", не только не обсуждалась всерьез, но агрессивно отвергалась. Спустя 40 лет его время пришло, книга была переиздана в издательстве Йельского университета, где Гольдшмидт впервые в 1939 году читал свои лекции, рассматривали его как "обструкциониста". Палеонтолог-эволюционист Стефен Гулд в предисловии приводит такое признание Гольдшмидта: "Неодарвинисты реагировали яростно. В то время меня считали не только сумасшедшим, но почти криминальным". Гулд приводит характерное свидетельство одного из американских профессоров биологии. "В университетских аудиториях имя Гольдшмидта звучало как род биологической шутки, и мы, будучи студентами, смеялись и покорно ухмылялись, чтобы показать, что мы невиновны в такого рода невежестве и ереси". Другой профессор вспоминал, что он в 60-е годы просто выбросил книжку Гольдшмидта, не читая, и не смог ее найти затем даже в библиотеке. В этой связи Гулд вспоминает роман Орвелла "1984", где сходная фамилия врага народа Гольдштейн была объектом "двухминуток ненависти" (Gould, 1982).

Обсуждая вопрос, почему эволюционные взгляды Гольдшмидта не были восприняты современниками, Воронцов (1999, с. 509) приводит два соображения: а) его гипотеза звучала слишком фантастично для своего времени и б) критика взглядов синтетической теории эволюции, столь бурно развивавшейся в США, со стороны эмигранта, зоолога немецкой школы, отторгалась по неясным социопсихологическим причинам. Но не только Р. Гольдшмидт, противопоставив себя моргановской концепции гена и постулатам неodarвинизма, находился в определенной идейной изоляции. В таком же положении оказалась в начале 50-х годов Б. МакКлинтон, выдвинув концепцию подвижных контролирующих элементов, способных при встраивании в разные локусы регулировать их активность и вызывать перестройки хромосом. Поскольку материальный субстрат мобильных элементов был неизвестен, а их способность к прыжкам оставалась необъяснимой и мистической, то скепсис к ее идеям, несмотря на внешнее почтение, был всеобщим. Взгляды Б. МакКлинтон и Р. Гольдшмидта в определенной степени пересекались. Она *"восхищалась его критической способностью и сохраняла сходный скептицизм по отношению к взглядам ее коллег, особенно в области эволюции"* (Keller, 1983).

Р. Гольдшмидта в работе Б. МакКлинтон привлекло главным образом не открытие мобильных элементов, а то, что мутационные переходы могут быть вызваны не изменением внутри самого гена, а интеграцией в район его расположения другого элемента хромосомы. Транспозиция — один из видов перестройки. В 1951 г. на симпозиуме "Теория гена" в Колд Спринг Харборе первым докладчиком был Р. Гольдшмидт, вторым — Л. Стадлер (он отстаивал взгляды, близкие Р. Гольдшмидту, что мутации гена есть результат микроделений) и третьим был доклад Б. МакКлинтон.

Все три неортодоксальных генетика в той или иной степени оппонировали принятым взглядам и указывали на слабые места хромосомной теории наследственности. Однако эта критика была в значительной степени оставлена без внимания или показалась несущественной в наступившей через два года эпохе молекулярной биологии. В этот период интерес генетиков переместился к расшифровке генетического кода и характеру действия гена на молекулярном уровне.

Современные данные указывают на реальность и важность структурных и функциональных свойств хромосомы как целого. Нуклеопротеидная нить хромосомы (хроматин) имеет сложную иерархическую организацию. Установлены четыре уровня упаковки нити ДНК с белками в нуклеопротеидные структуры, которые в световом микроскопе видны как "хромосомы". Характер упаковки, степени спирализации нуклеопротеидного комплекса регулируется определенной системой. Имеются специальные локусы хромосом, не входящие в ранг генов, которые служат местами посадки ДНК-связывающих белков. Такая связь локально изменяет укладку хромосомной нити и влияет на транскрипционную активность генов на расстоянии сотен и тысяч нуклеотидных пар. Локусы-энхансеры усиливают активность соседних генов, локусы-сайленсеры — ослабляют.

Хромосомы высших организмов подразделены на структурно-функциональные участки или домены, которые в виде петель размером 100–200 тысяч н. п. прикреплены своими концами к ядерному скелету (матриксу). Обнаружены десятки ДНК-связывающих белков, которые образуют сложные комплексы и присоединяясь к специальным участкам хромосом регулируют степень спирализации и деспирализации данного домена и тем самым степень транскрипционной активности окрестных генов. Не вдаваясь в детали, отметим, что у дрозофилы обнаружены две группы ДНК-связывающих белков: а) белки, которые присоединяются к блокам прицентромерного (конститутивного) гете-рохроматина, составленного в основном из сателлитной ДНК и б) белки, которые присоединяясь к особым сайтам, расположенных в районе генных локусов, вызывают локальную компактизацию-декомпактизацию и тем самым влияют на дифференциальную активность этих генов в ходе онтогенеза (см. подробнее Георгиев, 1989; Корочкин, 1999).

Достаточно какому-либо гену в случае хромосомной перестройки оказаться рядом с гетерохроматином или сайтом, к которому присоединяется белок-репрессор, и активность этого гена понижается. Таков молекулярный контур феномена "эффекта положения" генов, которому Гольдшмидт придавал столь важное значение в своей концепции хромосомы как целого. Перестройки хромосом, по его представлениям, самый главный кандидат системных мутаций.

В многолетних работах В. Н. Стегния по кариосистематике группы близких видов малярийных комаров получены серьезные факты в пользу реальности системных мутаций. Он показал, что хромосомы в ядрах генеративных клеток (яйцеклетка и питающие клетки) расположены упорядоченно, они прикреплены к ядерной мембране в особых точках, образуя ядерную архитектуру. Характер расположения мембранно-хромосомных связей строго видоспецифичен. При полиморфизме по некоторым инверсиям в пределах вида, точки прикрепления хромосом к мембране ядра не меняют видовой рисунка. Так что по одной особи можно определить ее видовой статус. Мутационный переход с одной архитектуры на другую и может рассматриваться как гольдшмидтовская системная мутация (Стегний, 1993).

В контексте данного обсуждения важен вывод В. Н. Стегния о роли инверсионного полиморфизма в видообразовании. В середине 30-х годов Добжанский, работая в лаборатории Моргана вместе со Стертевантом

обнаружил, что две морфологически сходные расы дрозофил вида *D. pseudoobscura*, взятые из географически удаленных популяций, не скрещиваются между собой и отличаются несколькими инверсиями. Впервые введенное в 1934 году исследование политенных хромосом давало возможность детального слежения за структурой хромосом. Это был первый случай, который указывал, что изменение порядка генов может иметь само по себе сильный генетический эффект, вплоть до видообразования. Любопытно, что именно Добжанский в начале 30-х годов убедил Гольдшмидта в важности эффекта положения, часто возникающего при инверсиях (Dietrich, 2000). Когда выяснилось, что инверсии достаточно часто встречаются в популяциях дрозофил, Добжанский был зачарован возможностью, изучая полиморфизм по инверсиям, следить за изменением генофонда популяций и тем самым за самим процессом эволюции.

В начале 1936 года он писал своему другу генетику Милославу Демерецу: "Стертевант и я обезумели от изучения географии инверсий у *pseudoobscura* и работаем целыми днями... Вопрос настолько интересен, что мы оба, Стертевант и я, в состоянии постоянного возбуждения, равного которому мы не испытывали уже очень давно" (Kohler, 1994). Вскоре были показаны определенные сезонные и географические различия по частоте инверсий в природных популяциях. Затем Добжанский и его коллеги, используя метод экспериментальных ящичных популяций, получили доказательства, что некоторые инверсии действительно связаны с адаптивными признаками. Добжанский полагал, что подобного рода адаптивный полиморфизм по инверсиям в случае географической изоляции способен привести к видообразованию. Отсюда берет начало концепция хромосомного видообразования у животных.

Напротив, по Стегнию, виды с адаптивным инверсионным полиморфизмом не имеют потенций в видообразовании. И у дрозофил и у малярийных комаров филогенетически исходные виды как правило мономорфны, а более молодые виды отличаются инверсионным полиморфизмом. Позиция "от полиморфизма к видообразованию", по мнению Стегния, базируется "на суеверном отношении к ошибочному дарвиновскому принципу "разновидность суть возникающие виды" (Стегний, 1993).

2.2.8. Заключение по разделу 2.2.

В главах раздела 2.2. показано, что генетика в своем развитии с самых разных сторон приводила к ограничению постулатов дарвиновской теории (селектогенеза).

Основоположник генетики Мендель подчинил хаос изменчивости, которая во время Дарвина считалась неограниченной и беспорядочной, четким математическим закономерностям. Он установил порядок там, где Дарвин и его последователи видели причудливую игру "сил наследственности". После опытов В. Иогансена пришлось ограничить всемогущество естественного отбора. Оказалось, что индивидуальные отклонения (модификации) не наследуются и что отбор эффективен в популяции до тех пор, пока не исчерпана наследственная гетерогенность. С. И. Коржинский и Г. де Фриз установили, что наследственные изменения — мутации, в результате которых образуются элементарные виды (жорданоны), могут возникать вне всякого отбора, а не путем накопления мелких адаптивных уклонений.

Базируясь на представлениях Г. де Фриза, французский эволюционист и генетик Люсьен Кэно (1866–1951), открывший явление множественного аллелизма и летальные факторы у мышей, высказал и развил идею преадаптации. Приспособленность организмов не есть результат постепенного отбора, а следствие возникшего ранее нового мутационного признака, бывшего нейтральным или даже вредным в прежней среде (Назаров В. И., 1974, 1991). Вначале мутационно возникает новая структура, а затем в новых условиях отрабатывается ее приспособление. Отбор не отрицался, но из автора переводился в разряд редактора.

Экспериментальный анализ закономерностей географического распределения растительных видов привел Дж. Виллиса к выводу, что распределение видов в природе есть функция времени их возникновения и не определяется "борьбой за существование". Новые видовые формы возникают мутационно, затем сами выбирают нишу обитания. Процессы возникновения видов и адаптация путем естественного отбора, согласно де Фризу и Дж. Виллису, проходят в разных плоскостях. Этот же вывод обосновал С. С. Четвериков. Его работа ограничила принцип дивергенции Ч. Дарвина, согласно которому всякое различие между популяциями одного вида или близкими видами есть следствие адаптации.

Закон гомологических рядов Н. И. Вавилова несомненно следует считать ограничивающим представления классического дарвинизма. Как бы ни действовал отбор, изменчивость проходит в определенных рамках. Есть законы формообразования. Систематика организмов может строиться независимо от филогении. Наконец, в рамках генетики была обоснована уже выдвигавшаяся биологами в XIX в. идея о различии механизмов и факторов микро и макроэволюции.

Таким образом, есть основания назвать первый этап взаимодействия генетики и теории эволюции как этап генетического антидарвинизма, понимая под "анти" аспект научной критики. Несомненно, многие положения генетики удалось в 30-е годы совместить с классическим дарвинизмом. Место неопределенных дарвиновских изменений заняли мутации, которые, как оказалось, насыщают популяции в гетерозиготном состоянии. Помимо морфологических мутаций, были описаны затем мутации, вызывающие разного рода физиологические и биохимические отличия. Анализ судьбы мутаций в природных популяциях стал рассматриваться основным элементом в познании эволюции.

Казалось, синтетическая теория эволюции способна снять всю критику 20-х годов. Но на фоне явных успехов в познании материальных структур наследственности и наследственной изменчивости эти противоречия лишь ушли в тень. Постепенно с очевидностью выявилось, что само представление о мутационной изменчивости, взятое из хромосомной теории наследственности, грешит неполнотой. В рамках современной "подвижной" генетики резко изменилось представление о механизмах и формах наследственной изменчивости.

2.3. Неполнота хромосомной теории наследственности как фундамента СТЭ

Хромосомная теория наследственности, укрепившаяся в своих основаниях после открытия генетической роли нуклеиновых кислот, отвечает всем требованиям развитой научной теории (Любищев А. А., 1982, 1991):

- а) на основе небольшого числа постулатов она объединила множество фактов из разных областей биологии: генетики, цитологии, эмбриологии, биохимии, популяционной генетики, селекции;
- б) теория позволяет управлять явлениями и строить прогнозы;
- в) дает возможность строгого количественного описания явлений;
- г) в теории оговорены четкие границы ее применимости.

Неудивительно, что объединение положений хромосомной теории наследственности с дарвиновскими представлениями селектогенеза, придавало такую убедительность и СТЭ. Ее адепты считали сложившуюся к концу 60-х годов хромосомную теорию необходимой и достаточной для объяснения всех явлений эволюции: *"Все наследственные различия сводятся к разным наборам и комбинациям перечисленных выше форм мутаций. Мы можем поэтому утверждать, что если и встречаются в природе какие-либо еще не известные нам типы элементарных наследственных изменений, то они исчезающе редки по сравнению с хорошо известными нам мутациями. Мы можем, следовательно, принять известные нам из генетики мутации в качестве элементарного эволюционного явления"* (Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. В., 1969). Убеждение, что все наследственные изменения сводятся к мутациям в их моргановском понимании можно было уже в то время отнести к "убеждениям чувств". Конечно, в своей последней книге Н. Н. Воронцов (1999) далеко отошел от этого чеканно точного, но, увы, не отражающего полностью реальности и потому искаженного представления (Голубовский, 2000).

2.3.1. Понятие "мутация": дилемма точности и полноты

Термин "мутация" до его введения в генетику был использован в эволюционной теории палеонтологом Ваагеном в 1868 г. для обозначения смены "рядов форм" у ископаемых аммонитов (Ю. А. Филипченко, 1977). В концепции Г. де Фриза 1901–1903 гг. термин "мутация" относился к любому вновь возникшему без участия скрещивания достаточно резкому наследственному изменению и не персонифицировался с каким-либо конкретным материальным носителем. Аналогично, как уже говорилось, В. Иогансен ввел термин "ген" как удобную фикцию для обозначения дискретных менделевских факторов.

Любопытно, что Рихард Гольдшмидт в своих лекциях "Основы учения о наследственности", вышедших в 1911, обсуждая цитологические особенности оплодотворения и редукционного деления, не сомневается что *"именно в хромосомах концентрируются наследственные свойства"* (Гольдшмидт Р., 1911 г., с. 11). При этом Р. Гольдшмидт подробно обсуждает сходство в поведении менделевских факторов (термин "ген" он только упоминает единожды) и хромосом. Но он считал в то время, что гипотеза отождествления менделевских факторов с хромосомами *"терпит крушение в одном единственном пункте — именно в численности хромосом"* (там же, с. 356). Менделирующих факторов много, а хромосом мало, и если допустить, что каждая хромосома содержит много факторов, то тогда они должны всегда наследоваться совместно, сцепленно, а этого не наблюдается. Стало быть скептик, — пишет Гольдшмидт, — будет прав, отказываясь непосредственно отождествлять хромосомы с менделевскими факторами.

Историк науки должен отметить, что чувство интеллектуальной красоты не обмануло зоолога и эмбриолога Р. Гольдшмидта: *"Но кто имел возможность лично познакомиться с процессом созревания половых клеток и при этом наблюдал то чрезвычайно единообразие в самых малейших проявлениях, которое красной нитью проходит через весь органический мир, тот не мог, конечно, не признать, что за этими реальными явлениями должен скрываться некоторый внутренний смысл, и что должны существовать тесные отношения между внешними, видимыми под микроскопом процессами и экспериментально найденными биологическими явлениями"* (Гольдшмидт, 1911, с. 356).

Трудность была преодолена открытием линейного расположения генов в хромосоме и регулярно происходящего перекреста хромосом (кроссинговера), приводящего к нарушению жесткого сцепления признаков. Открытие явления перекреста в школе Т. Моргана дало возможность устранить парадокс небольшого числа хромосом и множества комбинирующихся в потомстве признаков. Материализация гена в исследовательской программе Т. Моргана увенчалась успехом, венцом которого явилось учение о локализации генов в хромосомах. К 20-м годам выяснилось, что "мутация" де Фриза далеко не соответствует мутации Т. Моргана. Поэтому С. С. Четвериков в своей классической статье предпочел пользоваться термином "геновариация", понимая под этим наследственные изменения генотипа, затрагивающие структуру гена, его положение в хромосоме, а также изменения в самом хромосомном комплексе. Однако, термин "геновариация" не привился. В силу психологической инерции исследователи, привыкнув к одному термину, используют его до тех пор, пока амбивалентность не становится сначала очевидной и затем вопиющей.

На амбивалентность термина "мутация" ясно указывает в 1944 г. такой авторитет в области эволюции, как Дж. Симпсон. *"Наиболее спорный в настоящее время эволюционный вопрос, как в генетике, так и в палеонтологии, это, вероятно, вопрос о природе мутаций вообще и о природе некоторых мутаций, играющих роль в том или ином эволюционном процессе, в частности"* (Симпсон, 1948, с. 87). Подобная предосторожность — удел немногих.

Триумф хромосомной теории наследственности оставил в тени амбивалентность термина. Общепринятым стало более узкое (по существу предложенное С. С. Четвериковым) понимание термина "мутация" как синонима дискретных наследственных изменений. Мутации стали классифицировать как генные, хромосомные и геномные.

Казалось, тем самым охвачена вся сфера наследственной изменчивости. Доминирующим стало представление, что вся наследственная изменчивость, возникающая вне скрещиваний, сводится к мутациям, к тому, что происходит с генами хромосом.

Произошло обычное в истории науки смещение: выигрыш в точности оказался связан с определенной утратой правильности, полноты картины. Сведение всей наследственной изменчивости к моргановским мутациям несомненно вело к точности, давало возможность учесть их частоту, концентрацию в популяциях. Возникла иллюзия полноты описания всей картины наследственной изменчивости в рамках традиционных моргановских представлений.

2.3.2. Концепция "главной молекулы" и редукционизм

В 1956 г. в Институте Джонса Гопкинса в Балтиморе (США) состоялся Международный симпозиум "Химические основы наследственности". В симпозиуме участвовали около 150 ведущих специалистов в области молекулярной биологии и генетики. Среди них — будущие нобелевские лауреаты — Дж. Уотсон, Ф. Крик, А. Корнберг, С. Очоа, М. Дельбрюк, Ф. Жакоб. Можно с определенностью сказать, что идеи и факты, доложенные на этом симпозиуме, надолго послужили ориентиром в понимании структуры и функции гена и механизмов наследственности.

Стержень докладов по анализу свойств нуклеиновых кислот, их роли в процессах трансформации, трансдукции, характеру воспроизведения, составила высказанная в 1953 г. гипотеза "двойной спирали" Дж. Уотсона и Ф. Крика. Из их модели следовало, что ген можно представить как некоторую единицу нуклеиновой кислоты, воспроизведение — как авторепликацию двойной цепи ДНК, мутацию — как изменение структуры нуклеиновой кислоты в пределах локуса, а функцию гена — как перевод информации, заложенной в данном отрезке ДНК, в специфичность соответствующего белка.

В последующие после 1956 г. 10–15 лет выяснение молекулярно-генетических механизмов этой цепи событий происходило как серия ослепительных открытий, многие из которых удостоены Нобелевской премии. Их присуждение можно использовать как определенный объективный показатель, как "путевые столбы" в развитии генетики. В период с 1959 г. по 1969 г. из большого древа научных дисциплин в области биологии и медицины около 50 % премий присуждены за открытия в области структуры и функции гена.

Под влиянием этих успехов сведение всех наследственных изменений к моргановским мутациям стало казаться убедительным. Возобладала концепция, остроумно названная на этом же симпозиуме Дэвидом Нэнни как *"абсолютистское правление главных молекул"*. Лишь молекулы ДНК — носители наследственной информации, которые управляют всей активностью клетки. Остальные компоненты клетки имеют подчиненное несамостоятельное значение. Они лишь "слуги главных молекул". Однако в докладе "Роль цитоплазмы в наследственности" Д. Нэнни (1960) привел серию доводов из области генетики простейших в пользу более демократической организации наследственности на основе принципа условно названного *"динамическое равновесие"*. В клетке действует самовоспроизводящаяся система молекул, особенности которой определяются функциональными взаимодействиями между ними. Эта система способна действовать в разных режимах, контролируя появление альтернативных признаков. Две концепции не исключают друг друга, они дополнительные.

Однако долгое доминирование концепции "главной молекулы" имело далеко идущие научные и методологические следствия. Например, при изучении реакции клетки на повреждения абсолютный перевес получили исследования по изучению репарации повреждения ДНК, вытеснив из поля зрения все другие аспекты проблемы репарации. Как отмечал известный физиолог клетки В. Я. Александров, дело дошло до того, что многие авторы, изучая реактивацию ДНК, в заглавие своих книг и статей помещают слова "репарация", "реактивация" или "восстановление", даже не оговаривая, что речь идет только о ДНК. *"В науке часто приходится за большие успехи в какой-либо одной сфере расплачиваться забвением других ее областей"*, — вновь напомним его вывод. (Александров, 1985, с. 236).

Преимущественное сосредоточение ДНК в ядре клетки и практическое отсутствие ее в цитоплазме привело к отрицанию или принижению роли цитоплазматической наследственности. В книге Р. Хесина (1984), в разделе, где обсуждается поведение популяций цитоплазматических детерминант и связанное с ними менделеевское наследование, есть честная ретроспективная ремарка: *"Но ведь только сравнительно недавно доказано, что, например, митохондрии обладают собственными хромосомами, аппаратами репликации ДНК, рекомбинации, транскрипции и трансляции. А ведь четверть века назад я писал (прошу прощения у тогдашних читателей), что возможность синтеза ДНК в цитоплазме кажется маловероятной"* (Хесин Р. Б., 1984, с. 322). Такие признания редки и необычайно интересны с позиции истории науки.

Научное сообщество холодно и недоверчиво воспринимало вплоть до 70-х годов работы по изучению наследственных факторов вне хромосом. Автор книги "Цитоплазматические гены и органеллы" Руфь Сэджер (1975, с. 11) горестно замечает: *"Литературу по цитоплазматической генетике рассматривали скорее как пятно, компрометирующее науку, чем как подлинную составную часть более полной генетической теории... С точки зрения развития научных идей здесь особенно интересно то, что открытие ДНК в хлоропластах и митохондриях сыграло решительную роль в признании цитоплазматических генов как реального факта... Общее мнение повернулось на 180 градусов, перейдя от одной крайности ("цитоплазматических генов не существует, так как мы не видим в цитоплазме хромосом") к другой ("в цитоплазме есть ДНК, а значит там должны быть и гены")"*.

Это выстраданное замечание дает возможность представить реальную, а не хрестоматийную ситуацию, которая складывается в научном сообществе для тех, кто отходит от общепринятого мифа (Фейерабенд., 1986; Sapp, 1987, 1991).

Глава 3. Переход от классической к "подвижной" генетике на рубеже 70–80-х годов

3.1. Количество ДНК в эволюции видов или С-парадокс

В рамках молекулярной и эволюционной генетики уже к началу 70-х годов были накоплены данные, которые пошатнули тезис, что ДНК хромосом ядра — стабильный и надежный хранитель наследственной информации, прямо отражающий эволюционное положение вида. Уже в 60-е годы выяснились два важных факта: количество ДНК в геноме близких видов может отличаться в несколько раз — так называемый С-парадокс (С — количество ДНК в гаплоидном ядре); состав ДНК гетерогенен, он включает фракции, которые заведомо не несут никакой информационной функции, но могут составлять до 80—90% генома.

У разных видов лютика количество ДНК варьирует в 5 раз, у видов дрозофил — в 2,5 раза. Из табл. 1 видно, что близкие виды злаков, такие как кукуруза и сорго, отличаются по количеству ДНК в 3 раза. А вся ДНК генома риса может уместиться в одной из 42 хромосом мягкой пшеницы! (Shields, 1993). Если в среднем у млекопитающих величина С составляет 3 пг на ядро, то у двоякодышащей рыбы протеус С равно около 50 пг, а хвостатые амфибии — чемпионы, у них С равно 84 пг.

С-парадокс можно рассматривать в трех аспектах. Во-первых, отсутствие корреляции между сложностью организации и величиной генома, во-вторых, в пределах групп родственных животных и одного эволюционного ранга наблюдаются сильные различия в величине геномов, и в третьих, эукариотические организмы, даже дрозофила с относительно маленьким геномом, содержат ДНК гораздо больше, чем ожидается при данном числе структурных генов (Рэфф, Кофмен, 1986). Парадокс нашел частичное разрешение при открытии других неожиданностей в молекулярной организации хромосом эукариот.

У эукариот в составе ДНК хромосом были обнаружены высокоповторяющиеся ДНК, которые расположены блоками и повторены сотни тысяч или миллионы раз, причем в большинстве случаев эти многократные повторы состоят из коротких ничего не кодирующих последовательностей. В определенной степени количество ДНК все же соответствует сложности организмов. У вирусов геном варьирует в пределах $1,3\text{--}20 \times 10^3$, у бактерий $9 \times 10^5\text{--}10^6$ п. н. В эволюции позвоночных проходил, по выражению Сусуми Оно, великий эксперимент с наращиванием количества ДНК: от оболочника и ланцетника, имеющих размер генома 6 и 17% ДНК от уровня плацентарных млекопитающих.

У рыб наблюдается чрезвычайное разнообразие в размере генома в пределах классов и родов. "Кто бы мог подумать, — пишет Дж. Уотсон, — что у некоторых рыб и земноводных обнаружится в 25 раз больше ДНК, чем у любого из видов млекопитающих" (Уотсон, 1978, с. 507). Подобное удивление выражает уже не молекулярный генетик, а специалист по структуре хромосом: "О том, что большая часть ДНК не кодирует белков, еще несколько лет назад и не подозревали" (Босток, Самнер, 1981, с. 23).

Еще большие неожиданности в строении ДНК и генов подстерегали молекулярных генетиков и эволюционистов в конце 70-х годов, когда были разработаны новые методы анализа нуклеиновых кислот и возникла геновая инженерия.

Таблица 1. Различия в числе хромосом, длине генетических карт и молекулярном размере генома у злаков (по Shields R., 1993)

Виды	Число хромосом 2n	Длина карты в см	Размер гаплоидного генома,		Число т. п. н./1 ед. карты
			1n пг	10 п. н	
Рис	24	2300	0,45	430	187
Сорго	20	1530	0,8	800	523
Кукуруза	20	2200	2,6	2500	1136
Ячмень	14	1403	5,5	5300	3778
Рожь	14	>1000	7,9	7600	2540
Пшеница	42	6300	16,5	16000	

3.2. Методическая революция в молекулярной генетике

Г. П. Георгиев (1989) называет возникшие в 70-х годах новые методы анализа нуклеиновых кислот методической революцией. Расшифровка первичной структуры ДНК, т. е. последовательности азотистых оснований аденина (А), гуанина (Г), тимина (Т) и цитозина (Ц), чередующихся в данной молекуле ДНК тысячи и миллионы раз, считалась еще в начале 60-х годов трудно осуществимой задачей. Э. Чаргафф — патриарх в области изучения структуры ДНК — писал в 1968 г.: "Детальное определение нуклеотидной последовательности в молекуле ДНК находится вне наших настоящих возможностей и маловероятно, что окажется доступным в ближайшее время. Мы можем поэтому оставить задачу чтения полной нуклеотидной последовательности в ДНК XXI века..." (цит. по: Баев, 1981).

Однако уже в 1977 г. благодаря работам F. Sanger и W. Gilbert расшифровка первичной структуры ДНК стала доступной даже для средней биохимической лаборатории, а в середине 80-х годов появились автоматические анализаторы структуры ДНК. Sanger, получивший Нобелевскую премию в 1958 г. за расшифровку структуры инсулина, стал в 1980 г. вторично нобелевским лауреатом за разработку новых методов анализа нуклеиновых кислот. Эти и другие методы анализа первичной структуры ДНК открыли совершенно новые возможности для изучения структуры генетического материала и его эволюционных изменений. Вот вкратце эти революционные методы:

1. Гель-электрофорез нуклеиновых кислот. В геле фрагменты молекул ДНК и РНК движутся тем быстрее, чем они меньше. Подбирая условия, можно разделять олигонуклеотиды, отличающиеся по длине всего на один нуклеотид.

2. Расщепление ДНК рестриктазами. В 1970 г. В. Арбер из Швейцарии и Х. Смит из США открыли ферменты, с помощью которых бактерии расщепляют попавшую в них чужеродную ДНК — рестриктазы. Рестриктазы обычно узнают короткие последовательности — палиндромы длиной 4–6 оснований. Обработывая нить ДНК разными рестриктазами, "нарезают" ее на отдельные фрагменты, которые уже можно анализировать и сравнивать, идентичны ли они у особей разных генотипов.

3. Синтез ДНК по матрице РНК. В 1972 г. Говард Темин и Дэвид Балтимор (США) открыли обратную транскриптазу, или ревертазу, фермент, осуществляющий синтез ДНК по матрице РНК. С помощью ревертазы, выделив из клетки или ткани определенную РНК, можно синтезировать ее ДНК — копию, которая должна соответствовать структуре данного гена.

4. Молекулярное клонирование или генная инженерия. Метод позволяет встраивать любой отрезок ДНК в бактериальную плазмиду и получать рекомбинантную ДНК. Этой плазмидой затем заражают бактерию-хозяина. Метод был разработан в 1972 микробиологом Полем Бергом (США), удостоенным Нобелевской премии.

5. Ф. Сенгер и М. Гилберт разработали методы чтения ДНК последовательностей в отдельных фрагментах, позволяющие за несколько часов "читать" последовательности длиной в тысячи нуклеотидов.

6. Полимеразная цепная реакция — метод, разработанный в конце 80-х годов, позволяющий тысячекратно умножать определенный отрезок ДНК, взятый в минимальном количестве из любой ткани (слюна, ткани музейного экспоната и т. д.). Метод оказался применим для анализа ДНК даже музейных препаратов, например, мозга мумии 7000-летней давности; он пригоден для зафиксированных в формалине и парафине образцов.

Набор этих методов сделал возможным выделение и анализ структуры и функции любого желаемого гена.

3.3. К истории открытия мобильных элементов

Генезис открытия мобильных генетических элементов (МГЭ), изменивших лик современной генетики, необычайно поучителен с точки зрения судьбы научных идей и истории науки. Здесь как нельзя лучше видна справедливость глубокого замечания А. А. Любищева (1975, 2000), что прошлое науки это не кладбище гипотез, а собрание недостроенных архитектурных ансамблей, прерванных по дерзости замысла или недостатку средств. С другой стороны, история этого открытия показывает, что многие идеи и факты существуют десятилетиями, будучи на периферии доминирующей доктрины (парадигмы) и рассматриваясь в ней как курьез или исключение. А потом они становятся центральными, и становится малопонятным, почему на них не обращали внимания.

Основные факты и интеллектуальный контур (то что называется в работах по истории науки *framework*), приведшие к открытию мобильных элементов, были получены в разных областях генетики. Лишь в конце 70-х годов они соединились анастомозами и привели к единой концепции. Этими направлениями были:

1. Анализ свойств высокомутабильных или нестабильных генов у растений и дрозофилы (Emerson, 1914; Demerec, 1926–1940).

2. Исследования Б. МакКлинток по цитогенетике нестабильности у кукурузы и выдвинутая ею гипотеза о контролирующих подвижных элементах (McClintock, 1951–1965).

3. Обнаружение в 1968–1972 гг. нового класса инсерционных мутаций у бактерий, вызванного внедрением чужеродного сегмента ДНК длиной в несколько сотен оснований (Starlinger, 1984; Saedler, Starlinger, 1991).

4. Одновременное открытие двумя группами исследователей в СССР и в США в 1977 г. мобильных генов у дрозофилы *D. melanogaster* (сводка: Хесин, 1984).

5. Генетические доказательства инсерционной природы нестабильных мутаций в лабораторных линиях дрозофилы (Green M. M., 1967, 1969) и нестабильности аллелей, выделенных из природных популяций в период вспышки мутабельности (Golubovsky, Ivanov, Green, 1977; Golubovsky, 1980).

3.3.1. Первые попытки анализа нестабильных генов (1914–1941)

Само представление о существовании особого нестабильного состояния наследственных факторов было введено в науку Гуго де Фризом в 1901 г. Но еще до 1900 г., в 1896 г., он стал изучать нестабильность у львиного зева *Antirrhinum majus*, приводящую к мозаичной окраске цветка. Спустя более 90 лет был выделен мобильный элемент *Tam*, отвечающий за подобный мозаицизм у львиного зева. Интерес к мозаицизму у кукурузы во многом связан с чувством красоты у индейцев. Им нравилась мозаичная окраска зерна, и они специально выращивали такие разновидности, тем самым, как оказалось, поддерживали линии с мобильными элементами (Федорофф, 1984).

Генетический анализ окраски мозаичных зерен, несущих ген пурпурной окраски перикарпа *P*, первым провел Ролин Адаме Эмерсон. О его личности следует сказать особо. Ролин Адаме Эмерсон (1873–1947) был выдающимся исследователем. Среди его непосредственных учеников двое стали нобелевскими лауреатами: Дж. Билл, автор концепции "один ген — один фермент" и Барбара МакКлинток, открывшая мобильные элементы.

Р. А. Эмерсон окончил университет штата Небраска в 1897 г., в 1899–1913 гг. вел исследования в сельскохозяйственном колледже и опытной станции того же штата. В перерыве, в 1910–1911 гг. работал в Гарвардском университете совместно с генетиком Эдвардом Истом (1879–1938). С 1914 по 1942 гг. Р. А. Эмерсон руководил в Корнельском университете отделом селекции растений. Вспоминая о своем учителе Дж. Бидл писал в памятной статье (Beadle G. M., 1950): "Вклад Эмерсона в генетику *бск* многосторонен. Он начал работать еще в то время, когда эта наука была слаба и вызвала много сомнений... Его статьи по генетике окраски алейрона и

растений у кукурузы — выдающийся образец экспериментального исследования, глубоко обоснованные и ясные по написанию. Они служат вдохновляющим примером для будущих поколений исследователей... Его работы по мозаицизму в окраске перикарпа привели к концепции нестабильных генов и представляют собой главу в истории генетики".

Дж. Бидл пишет о впечатляющем научном стиле и личности Р. Эмерсона: "Велики были его упорство и объективность. Он никогда не публиковал данные до тех пор, пока не получал их подтверждения не один раз, и многими путями... Столь же важными, как и его научные труды, была личность Эмерсона, которая запоминалась всеми, кто его знал. Это был физически сильный, хорошо сложенный высокий человек. Он был приветлив и сердечен в общении. Заразительный энтузиазм и дар проявлялся не только в научной, но и во всех видах деятельности. Он гордился тем, что во время полевого сезона первым приходил на участок и последним покидал его. Этот пример несомненно способствовал продуктивности всех работавших с ним студентов и исследователей... Щедрость Эмерсона была легендарна. Эта щедрость сыграла большую роль в том, что кукуруза стала самым изученным с точки зрения генетики растением... Эмерсон испытывал такое же удовольствие от хорошей работы своего ученика или коллеги, как и от своей собственной. Этот дух альтруизма в сочетании с энтузиазмом, простотой в общении и высокими способностями естественным образом сделали его интеллектуальным и духовным лидером среди всех генетиков кукурузы" (Beadle, 1950).

Отсюда, видимо, идет и чистота и изящество опытов Б. МакКлинток, ее упорство в многолетнем одиноком поиске. Р. Эмерсон провел генетический анализ мозаичного, нестабильного проявления окраски перикарпа у кукурузы, контролируемой локусом "P" (Emerson, 1917). На светлом фоне появлялись красные пятна на зернах, вызванные, как мы теперь знаем, вырезанием мобильного элемента, ингибирующего мобильность локуса. Эмерсон пришел к выводу, что существует некий фактор мозаицизма, "разновидность временного рецессивного ингибитора, который на раннем или позднем этапе онтогенеза теряет свою способность ингибировать". Далее следует честное заключение, что "причины такого изменения фактора лежат сейчас вне рамок мыслимого обсуждения".

К такому же неутешительному выводу пришел и другой замечательный исследователь Милислав Демерец (1895–1966). М. Демерец, югослав по происхождению, окончил в 1916 г. колледж в Загребе. Затем переехал в США и в 1921–1923 гг. работал в Корнельском университете (там же, где Р. Эмерсон), с 1923 по 1960 г. — в Институте Карне-ги (с 1943 — директором). М. Демерцу принадлежат классические работы в области нестабильности гена, эффекта положения у дрозофилы и генетики микроорганизмов. Но начал он с анализа соматической нестабильности у львиного зева. Изучив свойства двух нестабильных мутаций, влияющих на окраску цветка, М. Демерец догадался, что размер мозаичного пятна на растении зависит от стадии онтогенеза, на которой мутирует нестабильный ген. Один из изученных им генов мутировал равномерно на всех стадиях развития, а другой — лишь в поздней эмбриональной. Одновременно М. Демерец нашел нестабильную мутацию "маленькие крылья" (*miniature*) у дрозофилы вида *D. virilis*.

Частота реверсий от мутанта к норме достигала у одного из аллелей 25%. Ревертанты были стабильны. М. Демерцу удалось выделить мутантные производные, которые ревертировали к норме или только в половых клетках, или только в соматических. Изучив все, что можно было "выжать" из генетических методов, М. Демерец, как он сам пишет, вынужден был заняться другими проблемами, не высказав какой-либо способной быть проверенной гипотезы. Нестабильные мутанты были утрачены и вновь найдены у этого вида лишь спустя 50 лет в лаборатории М. Б. Евгеньева. Нестабильность у *D. virilis* возникала в межлинейных скрещиваниях в ситуации гибридного дисгенеза и оказалась связанной с активацией и инсерциями разных подвижных генетических элементов (Евгеньев и др., 1982).

3.3.2. Гипотеза МакКлинток и отношение к ней

Решительный прорыв в исследовании нестабильности был сделан в исследованиях ученицы Р. Эмерсона Барбары МакКлинток (1902–1992). Она высказала гипотезу о существовании особого класса генетических элементов, способных перемещаться по геному, внедряться в разные локусы, вырезаться оттуда и таким образом регулировать темп мутирования гена и его мутационное состояние. По существу, все основные свойства мобильных элементов, найденные спустя 25 лет у разных видов и исследованные на уровне ДНК, были уже установлены Б. МакКлинток. Особенность ее работы состояла в слиянии генетического и цитогенетического подходов, позволившем непосредственно видеть в микроскопе то, что предсказывалось на основе данных генетического анализа.

В одной из линий кукурузы в мейозе Б. МакКлинток наблюдала регулярные разрывы и воссоединения хромосом в области короткого плеча хромосомы 9. На дистальном конце этой хромосомы был расположен узелок гетерохроматина, недалеко от него по направлению к центромере локализовались рецессивные мутации генов. Обычно разрыв хромосомы происходил в определенном месте, обозначенном как *Ds* (*Ds*, *Dissociation* — разрыв), между геном *Ds* и центромерой. Однако, Б. МакКлинток обнаружила в некоторых линиях перемещение точки разрыва, и в этом же месте возникали нестабильные мутации.

Когда из нестабильного гена фактор *Ds* перемещался в другой район, ген снова становился относительно стабильным. Частота разрывов, вызванных фактором *Ds*, резко возрастала под влиянием доминантного фактора *Ac* (Активатор). Таким образом, в системе *Ac–Ds* фактор *Ds* является контролирующим, а *Ac* — регуляторным элементом. Контролирующий элемент *Ds*, если суммировать полученные Б. МакКлинток данные, имел следующие свойства: а) контроль активности гена-хозяина, так что при внедрении *Ds* ген может либо частично, либо полностью инактивироваться; б) способность к транспозициям; в) способность вызывать разрывы в сайтах внедрения; г) способность менять свое состояние. Однако все эти свойства проявлялись лишь в присутствии *Ac*.

В начале 80-х годов началась эра молекулярных исследований на растениях, и вывод Б. МакКлинток блестяще подтвердился. Действительно, нестабильные мутации, вызванные факторами *Ds-Ac*, содержали вставку. Полноразмерный мобильный *Ac*-элемент имел длину около 4.5 тыс. п. н., а *Ds* оказался дефектным вариантом *Ac*, который сам по себе неспособен перемещаться, но активируется в присутствии *Ac*, содержащего транспозазу — фермент транспозиции.

Две основных новые идеи в генетике связаны с работами Б. МакКлинток: 1) мутантное событие, приуроченное к определенному локусу или гену, может быть связано не с изменением самого гена, а с неким контролирующим элементом; 2) этот контролирующий элемент является мобильным, он способен встраиваться в разные локусы, причем этот мобильный контролирующий элемент не один, а есть группа независимых элементов.

Хотя сообщение о первой серии исследований Б. МакКлинток было напечатано в трудах Американской академии наук (McClintock, 1950), а затем в более подробном виде представлено на одном из самых авторитетных форумов генетиков в Колд Спринг Харборе (McClintock, 1951), ее выводы казались ересью, чем-то неправдоподобным. Согласно теории Т. Моргана, гены должны иметь строгую прописку и существование целого класса мобильных элементов нарушало все каноны. Генетики воспринимали это примерно так же, как если бы в 1951 г. в период господства сталинизма жители Советского Союза узнали, что прописка, мнение парткома и КГБ необязательны, и можно свободно переезжать из одного города в другой и за пределы "железного" занавеса. По словам одного из членов Нобелевского комитета, в 1951 г. *"оценить эту гипотезу могли не более пяти генетиков во всем мире"*, а сама Б. МакКлинток призналась, что *"меня считали сумасшедшей"* (Уоллис К., 1984).

3.3.3. Инсерционный мутагенез и вспышки мутаций у дрозофилы

Исследования нестабильных генов у дрозофилы после работы Демереца не проводилось в течение 30 лет и возобновились лишь в конце 60-х годов в работах американского генетика Мелвина Грина. Это поразительно, поскольку, начиная с 80-х годов, литература по генетике дрозофилы полна сообщений о таких явлениях. Дело, видимо, в том, что к этому времени исследователи стали подготовленными к такому поведению генов. В конце 60-х годов М. Грин обнаружил высокомутабильный аллель гена *white* — $w^{crimson}$, который с частотой 1×10^{-3} давал реверсии к норме, а также мутировал к промежуточным по фенотипу (цвет глаз) аллелям. Кроме того, этот аллель обладал способностью к транспозициям в другие хромосомы. М. Грину удалось локализовать места транспозиций, и он опубликовал статью в самом авторитетном американском генетическом журнале "Genetics", ожидая большого резонанса.

Но никакого особого отклика (судя по запросам на статью) не было. Мелвин Грин вспоминает спустя 15 лет (Green, 1986): *"Это расстроило и удивило меня, поскольку я думал, что явление спонтанной транспозиции гена заинтересует генетиков. Ведь феномен транспозиции имеет очевидные генетические и эволюционные следствия. Транспозиции w^c дополняли явление транспозиции контролирующих элементов МакКлинток. Транспозиции делали понятным, как ген, локализованный в одной хромосоме одного вида дрозофил, локализуется в негомологичных хромосомах у других видов. Спустя несколько месяцев после публикации работы я посетил Б. МакКлинток в ее лаборатории в Колд Спринг Харборе. Когда я посетовал ей на невнимание к статье о транспозиции, она мягко успокоила меня таким замечанием: "Не волнуйтесь, нет ничего необычного с вашей статьей о транспозиции; люди просто к этому не готовы. Я прекратила публиковать мои результаты в генетических журналах в 1964 г., поскольку никто не читал, что я писала!"*

Неподготовленность, естественный консерватизм, нежелание отказаться от надежного постулата о стабильной локализации генов имели следствием защитную реакцию следующего свойства. Может быть, в опытах Б. МакКлинток все абсолютно правильно, но мало ли чего не бывает в некоторых линиях и в некоторых группах организмов. Иногда, например, целые наборы хромосом могут элиминироваться, нельзя же это считать правилом.

Данные в пользу того, что нестабильные, вызванные инсерциями мутации не курьез, пришли из генетики популяций, из работ по анализу спонтанного мутационного процесса в природных популяциях дрозофил. В 30-е годы, выполняя исследовательскую программу Четверикова, биологи в России начали разносторонние исследования по генетике природных популяций дрозофил. Что касается спонтанного мутационного процесса, то были установлены три важных факта: 1) различие природных популяций по общему темпу мутирования; 2) колебание темпа мутирования в одной и той же популяции во времени; 3) вспышки мутабельности отдельных локусов в удаленных регионах. Особенно важны в этом отношении многолетние наблюдения Р. Л. Берг (1961), которая зафиксировала сначала резкую вспышку мутабельности (в сотни раз выше нормы) гена "желтое тело" в конце 30-х годов, а затем в конце 40-х — возврат уровня мутирования к норме. Эти данные можно считать подтверждением идеи Гуго де Фриза о колебаниях темпа мутирования. Необходимо было быть готовым, что произойдут новые вспышки в других локусах.

Действительно, регулярные, из года в год наблюдения за изменением генофондов природных популяций дрозофил, позволили сначала зафиксировать в 1968 году резкий всплеск мутабельности и популяционной концентрации мутаций типа *"abnormal abdomen"* (нарушение сегментации брюшка), а в 1973 г. обнаружить подобное же явление в отношении сцепленного с полом гена *singed* "опаленные щетинки" (Berg, 1974, 1982; Голубовский и др., 1974).

Выделенные из разных популяций в период вспышки аллели гена *singed* (*sn*) или "опаленные щетинки", оказались нестабильными. Они отличались по фенотипу, частотам и направлениям мутирования. С частотой в сотни и тысячи раз выше обычной они мутировали к норме. Неожиданно оказалось, что нормальные по фенотипу ревертанты в потомстве либо вновь давали исходных мутантов, либо наряду с ними целый веер других мутантных производных. Это был первый случай в популяционной генетике, когда в природных условиях наблюдалась вспышка целой серии нестабильных аллелей. Генетический анализ привел к выводу, что вспышка мутабельности,

появление в разных популяциях нестабильных аллелей есть результат инсерционного мутагенеза (Golubovsky, Ivanov, Green, 1977; Golubovsky, 1980).

Вся феноменология поведения нестабильных природных аллелей дрозофилы была в главных чертах поразительно сходна с поведением нестабильных генов у кукурузы, изученных Б. МакКлинтоком. До данного открытия еще можно было думать, что нестабильные мутации встречаются только в условиях лаборатории. По иронии истории, именно такое возражение делалось по отношению к обычным мутациям до работы С. С. Четверикова! Однако обнаружение вспышки во множестве популяций в ходе целенаправленных наблюдений снимало последние возражения скептиков.

С другой стороны, открывалось новое поле приложения молекулярной генетики. Одновременно в 1977 г. М. Грин показал, что в природных популяциях существуют определенные доминантные факторы, названные *MR*, которые индуцируют инсерционные мутации во множестве локусов (Green, 1977). Вскоре У. Энгельс обнаружил нестабильный *singed* аллель в дисгенетических скрещиваниях и показал, что частота мутирования зависела от направления скрещиваний, т. е. от ядерно-цитоплазматических соотношений (Engels, 1981). Это означало, что поведение гипотетических инсерционных элементов, вызвавших нестабильность, находится под контролем цитотипа. Оставалось ждать молекулярного подтверждения, последнего круциального эксперимента: что же представляют собой на уровне ДНК инсерционные элементы в нестабильных генах кукурузы и дрозофилы.

3.3.4. Открытие мобильных элементов у прокариот и их иерархия

Мутации, вызванные появлением мобильных элементов, были найдены у микроорганизмов случайно. Обычно для большинства спонтанных мутаций удается найти мутацию в другом гене (супрессор), подавляющую первую, так что восстанавливается нормальный фенотип. Но были обнаружены такие спонтанные мутации в галактозном опероне, которые выключают, инактивируют все гены, входящие в оперон, и в то же время неспособны супрессироваться, хотя сами по себе дают реверсии к дикому типу. Когда затем методами молекулярной гибридизации и электронной микроскопии сопоставлялись мутантные и нормальные опероны, то у мутантов был обнаружен инсерционный сегмент ИС (Shapiro, 1969; Starlinger, Seadler, 1972, 1976).

Довольно быстро выяснилось, что существует целая серия инсерционных элементов. Все ИС-элементы имеют общие черты организации и свойства: их концы обрамлены повторенными последовательностями, в местах внедрения в хромосому образуются короткие дубликации. Размер элементов ИС2 и ИС3 равен 1300–1400 п. н., а мини-элементы ИС8 и ИС7 имели длину 108 и 54 п. н. ИС-элементы способны включаться в разные локусы в любой ориентации, частично или полностью инактивируя работу гена-хозяина. Сами ИС не кодируют внутри никаких генов, кроме одного или нескольких, необходимых для собственного передвижения. Но зато они включают знаки генетической пунктуации, промоторы и терминаторы.

Некоторые из ИС, подобно фактору *Ds* у кукурузы, регулярно индуцируют разрывы хромосом и делеции вблизи локуса внедрения. Последовательности ИС-элементов, выделенные из разных локусов, были почти идентичны. Более того, одни и те же ИС были обнаружены у разных видов бактерий. Их число в геноме может варьировать от нескольких штук до нескольких сотен. Например, у дизентерийной бактерии *Shigella dysenteriae* по геному разбросано около 200 копий ИС-подобных элементов.

Стало очевидно, что ИС-элементы — не пришельцы неведомо откуда, а вполне обычные элементы генома, и что существует целая иерархия мобильных элементов. Сами ИС-элементы очень часто входят в состав мобильных элементов следующего класса — транспозонов. Транспозоны на концах обрамлены повторами или ИС-сегментами, а в середине несут разные гены, не связанные непосредственно с транспозициями, например, гены устойчивости к антибиотикам. Следующий шаг в иерархии мобильных элементов — плазмиды. Это, по существу, транспозоны, которые приобретают фактор собственной репликации и поэтому способны размножаться в клетке относительно независимо от хромосомы хозяина. И, наконец, последнее звено в этой иерархии — бактериофаги, которые уже включают в свой состав гены, необходимые для белковой оболочки.

В начале 70-х годов мало кто из молекулярных генетиков понимал, что открытие ИС-элементов и транспозонов — это молекулярное подтверждение идей Б. МакКлинтока. Питер Штарлингер, один из открывателей мобильных элементов бактерий, констатирует, что еще в 1972 г. его первый обзор по инсерционным мутациям привлек мало внимания. Но уже в 1976 г. на второй опубликованный обзор пришла масса запросов. А спустя еще год на симпозиуме в Колд Спринг Харборе в 1977 г. на доклады по подвижным элементам было трудно попасть в зал! (Starlinger, 1984).

Сам П. Штарлингер и его коллега Г. Сэдлер (H. Saedler) очень быстро поняли, что они, по существу, открыли то, что было четверть века назад предсказано Б. МакКлинтоком. Неудивительно, что они практически оставили работу по микроорганизмам и переключились на молекулярно-генетический анализ нестабильных мутаций у кукурузы и других растений. Их целенаправленные поиски сразу же увенчались успехом (Федорофф, 1984; Saedler, Starlinger, 1991).

3.3.5. Мобильные гены эукариот: случайность и целевой поиск

Мобильные гены дрозофилы были открыты случайно в ходе выделения клонов активно транскрибируемых генов. Выделяемая ДНК дрозофилы "нарезалась" рестриктазами на отдельные фрагменты, они клонировались с помощью методов генной инженерии, и затем определяли, какие из фрагментов образуют гибриды с мРНК культивируемых клеток дрозофилы. Затем клоны визуализировались на политенных хромосомах разных линий. Было найдено, что ряд клонов встречается среди повторенных последовательностей, а гибридизация меченой ДНК на политенных хромосомах показывала их дисперсную локализацию (Георгиев, 1989).

Вначале эти клоны были названы как "мобильные диспергированные гены" (МДГ) в лабораториях Г. П. Георгиева и В. А. Гвоздева, и "копия" — *copia* последовательности в лаборатории D. Hogness в США. К началу 90-х годов у разных видов дрозофил было выделено свыше 30 семейств подвижных генов. Поэтому теперь предпочитают более нейтральное название МГЭ — мобильные генетические элементы. Доля МГЭ в геноме дрозофилы вида *D. melanogaster* составляет около 15%. Уже в 1981–1982 гг. были получены прямые доказательства, что нестабильные аллели, найденные М. М. Грином в локусе *white*, связаны с внедрением МГЭ. При этом реверсии мутант-норма происходят чаще всего за счет вырезания инсерции МГЭ (сводка: Хесин, 1984; обзор: Юрченко, Голубовский, 1988).

В лаборатории Дж. Рубина из Института Карнеги в Вашингтоне в 1982 г. был найден один из самых замечательных мобильных элементов "Р". Он оказался ответственен за Р-М-систему гибридного дисгенеза и активировался в Р-линиях на фоне цитоплазмы линий М-цитотипа. Р-элемент обнаружил избирательное сродство к ряду локусов и прежде всего к локусу *singed* (Engels, 1983). И, наконец, вскоре круг замкнулся. М. Д. Голубовский и Е. С. Беляева (1985) установили, что более 50% выделенных из природы нестабильных аллелей локуса оказались связанными с внедрением Р-элемента. Остальные нестабильные аллели также имели инсерционную природу.

С начала 80-х годов начались регулярные поиски мобильных генов у нестабильных мутантов кукурузы. В 1983 г. из найденного Б. МакКлинток нестабильного аллеля гена *wx* (мутный эндосперм зерна) был выделен молекулярный аналог элемента *Ac*, оказавшийся МГЭ со всеми ожидаемыми свойствами и очень похожий на Р-элемент дрозофилы (Федорофф, 1984).

Таким образом, в период 1981–1983 гг. еретическая гипотеза Б. МакКлинток о связи нестабильности с внедрением мобильных элементов была полностью подтверждена на молекулярном уровне. Основные этапы этой длинной истории в раскрытии тайны нестабильности представлены в табл. 2.

Таблица 2. Основные вехи в изучении вспышек мутаций и нестабильных генов

Годы	Исследователи	Факты и гипотезы
1901	Hugo de Vries	Теория мутаций. Гипотеза о колебании темпа мутаций и о нестабильном состоянии наследственных факторов
1914–1917	P. Emerson	Анализ соматической и генеративной нестабильности гена окраски перикарпа у кукурузы; феноменология без гипотезы
1926–1941	M. Demerec	Открытие и анализ нестабильных генов у дрозофилы. Автономный характер и аллелеспецифичность мутирования в половых и соматических клетках. Идея о сходстве нестабильности и эффекта положения
1937–1961	Р.Л. Берг С. М. Гершензон	Колебание общего темпа мутирования и резкие флюктуации мутабельности отдельных генов в природных популяциях дрозофил. Подтверждение идеи де Фриза.
1950–1965	B. McClintock	Цитогенетика нестабильных мутаций у кукурузы. Открытие мобильных контролирующих элементов, способных вызывать нестабильность при инсерциях.
1967–1969	M. M. Green	Возобновление генетики нестабильности у дрозофилы. Получение транспозиций высокомутабельного гена.
1977–1980	М. Д. Голубовский М. М. Green	Генанализ серии нестабильных аллелей из природных популяций дрозофил. Гипотеза об инсерционной природе этих аллелей и о связи вспышек мутаций с инсерциями
1969–1976	P. Starlinger, H. Saedler, J. Shapiro	Открытие инсерционных мобильных элементов и их молекулярной структуры у бактерий. Подтверждение гипотезы МакКлинток на уровне ДНК
1977–1978	D. Hogness, Г. Георгиев, В. Гвоздев	Открытие семейств мобильных генов у дрозофилы
1981	M. Kidweli, G. Rubin, P. Bingham, W. Engels	Открытие Р-элементов как мобильных факторов, ответственных за Р-М-систему гибридного дисгенеза
1982	G. Rubin, A. Spradling, W. Engels	Создание контролируемой системы горизонтального переноса генов у дрозофилы на основе плазмид с Р-элементом. Регуляция мутабельности при трансгенозе

Основные ссылки см. в сводке Р. Б. Хесина (1984).

Мобильные элементы к настоящему времени найдены во всех случаях, где сколько-нибудь детально велся их поиск: от плоских червей до млекопитающих, включая человека. Самые первые найденные у дрозофилы мобильные элементы типа МДГ или *copia* оказались сходными по организации с РНК-содержащими онкогенными ретровирус-сами, куда относится и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

У прокариот можно выстроить эволюционный ряд: инсерционные сегменты — транспозоны — плазмиды — бактериофаги. Точно также можно выстроить аналогичный ряд у эукариот. Эндогенные ретровирусы имеют на

концах длинные концевые повторы, ДКП или LTR, их длина 5–7 тыс. нуклеотидных пар, они несут всего три гена. Архетип их структуры таков:

$5' - LTR - gag - pol - env - LTR - 3'$.

ген *gag* — кодирует внутренние структурные белки вируса;

ген *pol* — кодирует обратную транскриптазу (ревертазу);

ген *env* — белки оболочки;

ДКП несут знаки генетической пунктуации, их размер составляет 250–500 п. н.

МГЭ эукариот делятся на два основных класса. К первому классу относятся элементы, которые перемещаются, используя обратную транскрипцию — *ретротранспозоны*. Они несут ген, кодирующий ревертазу и чтобы начать встраиваться, по матрице РНК строят ДНК-копию, которая и внедряется в разные места хромосомы. В свою очередь, ретротранспозоны распадаются на две группы: а) ретровирусоподобные элементы, несущие на концах длинные концевые повторы, и б) невирусные элементы, не имеющие на концах ДКП, но кодирующие ген ревертазы.

В группу ретровирусоподобных входят элементы из геномов дрожжей, насекомых, млекопитающих и растений.

Второй класс МГЭ образуют собственно *транспозоны*, имеющие на концах короткие обращенные повторы и в середине — ген, кодирующий транспозазу. Сюда попадают: знаменитые контролирующие элементы кукурузы семейства *Ac-Ds*, мобильные элементы *P* и *Hobo* у дрозофилы; удивительный элемент *mariner*, найденный впервые у одного эндемичного вида дрозофил с о-ва Маврикий и оказавшийся распространенным от нематод до человека (Kidwell, 1993).

Возникает вопрос о происхождении разных семейств мобильных элементов. Чем объяснить резкие различия наборов МГЭ у близких видов и отсутствие упорядоченности в их встречаемости, факультативность. Виды одного рода зачастую не имеют одинаковых МГЭ в геномах как, например, *D. melanogaster* и *D. virilis*. Подобные факты служат веским доводом об экзогенном, вирусном происхождении мобильных элементов. Можно думать, что такие виды заразились разными вирусами уже после дивергенции. Данные факты также говорят о сравнительной независимости эволюции МГЭ от эволюции других генетических компонентов.

Для понимания действующих в природе процессов реорганизации генома очень важны данные, полученные шведским генетиком Гуннарсом Изингом. Он провел систематические наблюдения за передвижением по геному в разных линиях большого транспозона, имеющего в своем составе ген *white* и расположенный поблизости ген "грубые глаза". Этот гигантский транспозон длиной в десятки тысяч нуклеотидных пар, возник спонтанно. Благодаря большой протяженности он оказался виден в участках своего внедрения на политенных хромосомах слюнных желез в виде избыточных дисков. В результате целенаправленных поисков Г. Изинг идентифицировал более 200 различных транспозиций. Перемещаясь по геному, этот супертранспозон прихватывал фрагменты соседних локусов. Г. Изингу удалось обнаружить явление похожее на чудо. Транспозон встроился в район центромеры, захватил сегмент центромерной ДНК и превратился в минихромосому! (Block, Ising, 1990). Так могут возникать новые хромосомы и новые генные конструкции.

3.4. Мозаичность генов эукариот: непредсказуемое открытие

Практически одновременно с выделением подвижных элементов было сделано совсем непредвиденное открытие: мозаичная структура генов у эукариот. Впечатление от этого открытия хорошо выразил патриарх молекулярной генетики Фрэнсис Крик: "*За последние два года в молекулярной генетике произошла мини-революция. Когда я приехал в Калифорнию в сентябре 1976 г., у меня даже мысли не возникало, что обычный ген может быть расщеплен на несколько кусков. Я сомневаюсь, чтобы кто-либо подозревал об этом*" (Crick, 1979).

Гены эукариот оказались мозаичными, составленными из сегментов, которые входят в матричную РНК, и сегментов, которые вырезаются перед тем, как зрелая мРНК транслируется в белок. Таким образом, если у микроорганизмов действует правило коллинеарности, т. е. однозначное соответствие между последовательностью ДНК в данном гене и кодируемой последовательностью аминокислот в данном полипептиде, то у эукариот это правило не работает.

Число интронов в гене колеблется от одного до нескольких десятков. Рекордное число интронов (около 50) обнаружено в коллагеновом гене. Суммарные размеры интронов в составе генов зачастую превышают таковые экзонов, частично объясняя С-парадокс в количестве ДНК. В лаборатории Г. П. Георгиева впервые было проведено клонирование человеческого гена для белка, называемого *клеточным опухолевым фактором* или *p53*. Этот ядерный белок — один из ключевых в канцерогенезе, он обладает способностью связываться с ДНК хромосом и обнаруживается в клетках многих опухолей. В этом гене 11 экзонов и 10 интронов. Общий размер гена *p53* равен 18 300 п. н., из них на долю экзонов приходится всего около 2600. Иными словами, примерно 85% ДНК, входящей в состав гена, не транслируется в структуру белка. Гены *p53* у мыши и человека, отличаясь по составу нуклеотидов, имеют сходную интрон-экзонную организацию (Георгиев, 1989).

Открытие генной мозаичности произвело ошеломляющее впечатление. "*Разорванная структура эукариотических генов была одной из крупнейших неожиданностей в молекулярной биологии. Она не вытекала из каких-либо априорных соображений, а просто явилась неумолимым выводом из результатов эксперимента... Возник вопрос, зачем природе понадобилось вводить сложный процесс сплайсинга, включающего разрывы и соединения концов РНК и уничтожение трех четвертей про-мРНК, вместо того, чтобы просто иметь непрерывные гены, как в случае прокариотических микроорганизмов*" (Георгиев, 1989, с. 48).

3.4.1. "Почему гены кусками?" — необычная судьба заметки У. Гилберта

Термины экзон и интрон были введены в генетику Уолтером Гилбертом в его короткой заметке, опубликованной в 1978 г. Статья эта вовсе не экспериментальная. Она из ранга мини-обзоров, которые публикует журнал "Nature" в начале каждого выпуска в разделе "News and views" ("Новости и мнения"). Тем не менее сами термины с быстротой молнии вошли в науку, а заметка У. Гилберта остается до сих пор одной из самых цитируемых, знаменуя новое мировоззрение в генетике.

Последний за 1991 г. номер издающегося в Англии журнала "Контекст науки" ("Science in Context") посвящен проблемам стиля в науке. Автор одной из статей проанализировал, как стиль написания связан с необычной судьбой спекулятивной заметки У. Гилберта "Почему гены состоят из кусков" (Gilbert W., 1978).

Начать с того, что по оценкам G. Myers (1991), заметка У. Гилберта является одной из самых цитируемых в области молекулярной генетики в десятилетие с 1978 по 1988 г. Уже в год ее появления (март, 1978) на нее было 20 ссылок, затем рейтинг возрос и оставался устойчиво высоким: 1979 г. — 66 ссылок, 1980 г. — 79, 1981 г. — 73, 1982 г. — 66, 1983 г. — 80, 1984 г. — 58, 1985 г. — 86. Ситуация удивительная для работ в такой сверхбыстро развивающейся области, как молекулярная биология! Повторим, заметка У. Гилберта, опубликованная в разделе "Новости и мнения", по жанру спекулятивная, в ней не сообщается о каких-либо новых фактах. Но именно в этом ее сила — она давала автору возможность в ясной форме показать значение новых фактов. Она знаменовала собой новое мировоззрение в генетике, особенно в генетике высших организмов.

Хорошо помню на собственном опыте, как прочитав заметку У. Гилберта в 1978 г., испытал сильное возбуждение и даже некоторое потрясение. Можно указать три причины большого влияния заметки У. Гилберта:

1. Статья обсуждала самую болевую точку в процессе ломки представлений и переходе от классического к новому представлению о гене;

2. Статья вводила новые концептуально важные термины — экзон и интрон, которые моментально были приняты научным сообществом;

3. Статья касалась важных аспектов эволюции генов.

По сложившемуся позитивистскому канону статьи в области экспериментальной науки имеют столь же строгую структуру, как это было в XVIII в. в драматургическом классическом стиле: вступление, экспериментальная часть и обсуждение. Канон явно или неявно требует, чтобы экспериментатор довольно резко отделял свои выводы из своих данных, от их трактовки, осмысления: все это выносится в обсуждение. Для раздела "обсуждение" характерны определенные стилистические фигуры, как бы ограждающие факты от мнений: "возможно", "могли бы", "мы предполагаем".

Постепенно развился своеобразный "мизологизм" (платоновский термин) — боязнь размышлений — черта, которая уже ясно проявилась в науке в 20-е гг. (Любищев, 1925). Поэтому У. Гилберт начинает свою статью прямо с формулировки обобщений, избегая тех оград и оговорок, которыми сопровождается обсуждение фактов в появившейся через несколько месяцев экспериментальной статье о мозаичной структуре гена (Tonogawa et al., 1978), где в числе авторов он стоит последним.

G. Myers (1991) провел стилистический анализ этой совместной экспериментальной статьи и статьи самого У. Гилберта.

"Мы полагаем, что большинство генов в клетках высших организмов состоит из информационных ДНК последовательностей, между которыми вставлены молчащие последовательности" (Tonogawa S., et al., 1978).

"Можно ожидать, что среднеповторяющиеся последовательности внутри нитронов могут стать горячими точками рекомбинационных обменов, по которым перемешиваются экзонные последовательности" (Tonogawa S., et al., 1978).

И эти же два смысловых отрывка в статье самого У. Гилберта выглядят так: *"Анализ эукариотических генов во многих лабораториях, включая глобин, овальбумин, иммуноглобулин, белки вируса полиомы и SV40, показывает, что районы гена, которые в итоге транслируются в аминокислотные последовательности, не непрерывны, но прерываются "молчащей" ДНК"*.

"Среднеповторяющиеся последовательности внутри интронов могут создать горячие точки для рекомбинаций, по которым перемешиваются экзонные последовательности" (Gilbert, 1978).

Если в экспериментальной работе с соавторами доминирует оттенок предположения, то в статье самого У. Гилберта употребляются безличные обороты, которые делают утверждение более твердым. У. Гилберт "хоронит" знаменитый термин "цистрон", который был введен в генетику С. Бэнзером еще в начале 50-х годов для операционального обозначения гена как единицы функции. Термин "цистрон" подразумевал однозначное соответствие между структурой гена и структурой его продукта, полипептидной цепи. Этот термин, по У. Гилберту, должен быть заменен термином "единица транскрипции", которая содержит участки, утрачиваемые в период созревания мРНК. *"Я предлагаю называть эти участки интронами, т. е. (intragenic regions), а чередующиеся с ними участки, которые будут экспрессироваться — экзонами (expressed regions)"* (Gilbert W., 1978, с. 50).

Таким образом, смена терминов подчеркивала различие между старыми и современными представлениями о гене. У. Гилберт уже в самом названии "Почему гены состоят из кусков" попытался дать эволюционное истолкование поразительному открытию. Он называет два возможных преимущества такого мозаичного строения: 1) блоки экзонов могут перемешиваться между собой и, таким образом, гораздо быстрее, чем просто заменой оснований, возникают новые генные конструкции; 2) новые генные конструкции могут возникать и апробироваться под покровом старого гена, если интроны, в силу неточности вырезания (сплайсинга), будут иногда считываться вместе с экзонами. Такого рода явление получило название альтернативный сплайсинг. Получается, что с одного участка ДНК или одного гена могут считываться не одна, а две или более РНК-матриц, и тогда образуется несколько вариантов полипептидных продуктов.

Альтернативный сплайсинг обнаружен теперь у большинства генов (Георгиев, 1989). Он позволяет с одного гена получать разные продукты в разное время онтогенеза и в разных тканях. Он действует, например, в случае регуляции подвижности Р-элемента у дрозофилы. Р-элемент кодирует фермент транспозазу, которая регулирует его передвижение (вырезание — внедрение). Ген транспозазы состоит из четырех экзонов и трех интронов. В половых клетках все три интрона вырезаются, образуется активная транспозаза, и Р-инсерционные мутации высокоустойчивы (переходы мутант — норма есть результат вырезания Р-инсерта). Но в соматических клетках тот же самый инсерционный мутант стабилен, не мутирует. Оказалось, что в соме при транскрипции с Р-ДНК считывается часть третьего интрона и белковый продукт этой усеченной единицы транскрипции является уже не активатором, а репрессором собственной транспозиции! (Rio, 1990). Подобным образом, альтернативный сплайсинг может регулировать темп мутаций в разных тканях.

3.5. Дискуссия по эгоистичной ДНК

Молекулярные генетики, приступившие к анализу структуры и функции генома и ДНК в начале 60-х годов в большинстве своем разделяли убеждение, что любые особенности в составе ДНК должны иметь адаптивный (функциональный) смысл; различия по составу ДНК внутри вида и между видами должны быть результатом отбора. Поэтому таким потрясением оказался С-парадокс эукариот, суть которого, повторим, такова:

1) избыточное содержание ДНК в расчете на гаплоидное число хромосом; 2) отсутствие явной связи между величиной С и таксономическим рангом организмов; 3) резкие различия в уровне С у близких видов при очевидном сходстве числа их генов; 4) резкие локальные изменения в плюс или минус сторону в одних и тех же локусах у особей одного или близких видов.

Анализ гетерогенности ДНК показал, что геномы эукариот содержат неинформативные последовательности, повторенные десятки тысяч или сотни раз, причем многие из них даже не транскрибируются. В 1980 г. в одном и том же номере "Science" появились две статьи, в которых сделана попытка истолковать С-парадокс, отказываясь от дарвиновского принципа адаптивной эволюции (Doolittle Sapienza 1980; Orgel, Crick 1980).

Авторы, одним из них был знаменитый Френсис Крик, сделали простое предположение, что существуют (и время от времени мутационно возникают) "эгоистичные последовательности", которые в силу своей "врожденной" молекулярной структуры получают преимущество в скорости или в возможности репликации и распространения по геному. И таким образом, они увеличивают свою долю в популяции ДНК генома. Это было своего рода покушение на миф об обязательной адаптивности в устройстве "главной молекулы".

Сразу после публикации посыпался шквал опровержений. Спустя 14 месяцев Дулитл признается:

"Подобно д-ру Оргелу и д-ру Ф. Крику мы были удивлены в ряде случаев довольно отрицательной реакцией, вызванной точной формулировкой наших идей, которые интуитивно казались нам очевидными" (Дулитл, 1986). Большинство возражений строилось на том, что приводились факты либо функциональной полезности тех или иных эгоистических последовательностей, вроде транспозонов, либо их влияния на функции клетки. У. Дулитл еще раз разъясняет свою позицию: "Ни мы, ни д-р Оргел и д-р Крик никогда не отрицали, что подвижные элементы и высокоповторяющиеся последовательности ДНК гетерохроматина могут играть определенную роль в эволюции. Мы не отрицали также, что эта роль может быть и существенной, даже основной, для макроэволюционных изменений. Мы только против предположения о том, что данные элементы возникли в результате естественного отбора и сохраняются естественным отбором в связи с этой их ролью (выделено автором — Дулитл У., 1986).

Подобная ситуация была давно обыграна в сказке Редьярда Киплинга о слоненке. Слоненок был очень любопытным и желал узнать, что кушает за обедом крокодил. Крокодил в ответ схватил его за нос и стал тянуть. Образовался хобот, который сначала весьма опечалил слоненка. Но хобот оказался очень выгодной штукой. Он позволял срывать листья с высоких деревьев и обливаться водой, отгонять мух и давать тумачи милым братцам. Однако, все эти весьма полезные функции хобота никакого отношения к причинам его возникновения не имели!

Точно так же обстоит дело со многими молекулярными и морфологическими характеристиками. Например, возможность репарации двунитевых повреждения ДНК в мейозе была, видимо, основной причиной возникновения пола у первых эукариот (Гершензон, 1991). Критический нажим коллег за посягательство на миф был столь силен, что У. Дулитл закончил свою статью обещанием: она "*будет последней из числа когда-либо написанных мною статей об "эгоистичной ДНК"*" (Дулитл, 1986).

3.6. Что есть ген?: от Моргана до наших дней

Начну с цитат, предоставив читателю возможность отгадать, кто их автор и тем самым прикоснуться к истории генетики.

1. "У современных последователей Менделизма факты часто превращаются в факторы с большой легкостью. Если один фактор не может истолковать факты, изобретается дополнительный, если двух недостаточно, привлекается третий. Иногда искусное жонглирование позволяет удивительным образом сделать результаты превосходно "объяснимыми", поскольку каждый раз объяснение изобретается заново. Presto! Объяснить факты теми же факторами, которые мы сами изобрели, чтобы объяснить их! ... Я понимаю, как важно упорядочить наши результаты на основе небольшого числа допущений. Однако, я опасаясь, что мы быстро разовьем некий сорт Менделевского ритуала, чтобы истолковать необычные факты на основе альтернативного наследования. До тех пор, пока мы ясно осознаем чисто произвольный характер и формальность наших формул, то особого вреда нет; надо только честно заявлять, что исследователи, которые работают на основе правил Менделя, не забывают о гипотетической природе факторов".

2. "... Я как раз в это время отдал в печать небольшую статью, в которой критиковал известное предположение о том, что ядро может быть носителем наследственных характеристик пола. Напротив, я предполагаю, что протоплазма может быть ответственна за конечный результат... В настоящее время очевидно, что хромосомная теория не может объяснить даже причины определения пола. Я чувствую еще большую уверенность в своей позиции..."

3. "Провозглашая принцип преемственности или индивидуальности хромосом, нас как бы приглашают закрыть глаза на то, что более загадочно, но и наиболее заманчиво и интересно. Покой ядра и преемственность хромосом — это два лозунга ленивости ума и инертности научной мысли, постулатом которой они и оказались, конечно".

4. "Если я трону струну скрипки в определенной точке, которая отстоит на дюйм от основания струны, то она издаст тон С. Но это вовсе не значит, что струна имеет какое-то +^С тело в той точке, где она была прижата".

Первое высказывание принадлежит Т. Моргану из его приветственной речи в 1909 г. в Сент-Луисе (Миссури) на ежегодном съезде Американской ассоциации селекционеров (цит. по Allen, 1986). Второе взято из письма Моргану своему коллеге и другу эмбриологу Гансу Дришу от 23.10.1905 г. (Музрукова, 1999). Третья цитата принадлежит одному из классиков цитологии С. Г. Навашину (открыл двойное оплодотворение у растений) и взята из его книги 1926 года (цит. по Глушакова, 1983). Наконец, последнее высказывание взято из статьи Р. Гольдшмидта 1946 года, где он, используя изящную метафору, в очередной раз критикует концепцию дискретных генов в пользу представления о хромосомном континууме, наподобие струны скрипки (цит. по Carlson, 1966).

Эти высказывания дают возможность почувствовать извилистый путь становления концепции гена и хромосомной теории наследственности. Дискуссии в этой области в первые два десятилетия XX века замечательно проанализированы в статье А. Любищева (1925). Дальнейшая эволюция взглядов о гене вплоть до середины 60-х годов наиболее полно прослежена в сводках Carlson (1966) и Dunn (1965). Наконец, итоги векового пути критически рассмотрены в вышедшей в середине 2000 г. интернациональной сводке "The Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives" (2000).

Статья Любищева — первое серьезное научно-историческое исследование о том, как складывались взгляды на природу наследственных факторов (см. анализ Голубовский, 1982). Любищев сразу обозначает свой историко-научный подход:

"Не на основе фактов строятся теории, как думают представители так называемой индуктивной науки; всегда на основе теории факты укладываются в систему... Факты, считавшиеся интересными, перестают быть таковыми и забываются, на первое место выдвигаются другие, пребывавшие в тени". Главным в дискуссиях начала XX века, да и в последующие десятилетия, был вопрос: считать ли, что каждому признаку организма соответствует отдельный ген, и является ли ген абстракцией или реальностью и тогда какой?

Любищев отмечает быструю ревизию постулатов у датского генетика В. Иогансена, автора термина ген, сравнивая два издания его книги в 1909 и 1913 годах. В первом издании: *"Слово ген свободно от всякой гипотезы; но выражает лишь тот твердо установленный факт, что многие особенности организма обусловлены особыми, находящимися в гаметах отделимыми и потому самостоятельными "состояниями", "основами", "зачатками" — короче тем, что мы именно будем называть генами... Каждая особенность, в основе которой лежит ген особый ген, может быть названа единичной особенностью"*. Через четыре года в этом же месте второго издания: *"Мы ни в коем случае не должны себе представлять, что отдельному гену (или особому виду генов) соответствует отдельная особенность, "единичная особенность" или "признак", как любят выражаться морфологи. Подобное ранее распространенное представление должно быть обозначено не только как наивное, но и как совершенно ложное. В действительности, все реализованные признаки являются реакциями всей конституции данной зиготы..."*

Генетики первых двух десятилетий разделились на лагеря. Одни из них придерживались понимания гена как абстракции, удобного термина при гибридологическом анализе (Бауэр, Бэтсон, Гольдшмидт). Другие, вслед за Морганом занялись поиском гена в материальных структурах клетки, хромосомах. Трудно поверить, что приведенные выше высказывания принадлежат Моргану, который уже в 1915 году опубликовал свою экспериментально обоснованную хромосомную теорию наследственности. Морган, будучи классическим эмбриологом, сознательно отказался на время от холистического подхода, ясно осознав различие проблем передачи и осуществления материальных субстанций наследственности. Объединив вокруг себя группу талантливых исследователей (названных впоследствии как *Lords of Flies* или Мушинные Лорды), он материализовал гены, установив их точную хромосомную прописку. Хромосомная теория — классический фонд и фундамент генетики. Однако, достигнутая на основе этой теории точность на время оставила в тени неполноту представлений, которая стала выявляться уже в 30-е годы при исследованиях эффекта положения мозаичного типа у дрозофилы (Carson, 1966; Dunn, 1965).

Правда, сам Морган никогда не забывал об этом и в 1934 году в своей Нобелевской лекции специально отметил: "Среди генетиков нет согласия на природу генов — являются ли они реальностью или абстракцией, потому что на уровне, на котором находятся современные генетические опыты, не представляет ни малейшей разницы, является ли ген гипотетической или материальной частицей. В обоих случаях эта частица ассоциирована со специфической хромосомой и может быть локализована там путем чисто генетического анализа. В практической генетической работе безразлично, какой точки зрения придерживаться".

Эта позиция Моргану удивительно совпадает с выводом Любищева о желательности сохранения естественного дуализма *"Общее всего ген, по моему, можно определить как абстрактное понятие, которым мы пользуемся для приложения законов Менделя... и как та реальность, которая соответствует этому абстрактному понятию в половых клетках. Лучше в определение гена слово "признак" не вводить, так как это легко ведет к недоразумениям"* (Любищев, 1925). Такого рода двойственность и размытость понятия, являются не слабостью, а силой, поскольку отражают глубинные, трудно выявляемые аспекты реальности (Rheinberger, 2000).

Переход на молекулярный уровень и выяснение генетической роли нуклеиновых кислот вновь сопровождались сменой представлений о природе генов и дискуссиями. И даже полное секвенирование ДНК геномов вовсе не снимает вопроса, что есть ген (Баранов и др., 2000). На молекулярно-генетическом уровне мы имеем дело с целой иерархией генетических единиц, которые функционально осмысливаются в ходе развития. Рассмотрим некоторые примеры.

В норме дрозофилы имеют красную окраску глаз, которая зависит от соединения в определенной концентрации красных и коричневых пигментов. Если вследствие мутаций блокируется синтез коричневых пигментов, окраска глаз становится ярко-красной; если блокируется синтез красных пигментов, цвет глаз становится коричневым. Однако в геноме разных видов дрозофил есть всего один локус, мутации которого ведут к остановке производства и красных, и коричневых пигментов. Именно с анализа такой белоглазой мутации, найденной Т. Морганом в 1910 г., и начиналась хромосомная теория наследственности. С тех пор были опубликованы сотни работ, связанные с анализом структуры и функции гена *white*.

Локус *white* оказался удобной моделью для изучения сцепленной с полом наследственности, феномена множественного аллелизма, тонкой структуры гена, мутационного процесса (спонтанного и индуцированного), генетической нестабильности, эффекта положения, регуляции действия гена в онтогенезе (Юрченко, Голубовский, 1988). Однако, его свойства во многом остаются загадочными, и даже не выделен биохимический продукт этого "самого старого" у дрозофилы гена. И все же, суммировав нынешние сведения об одном этом гене, можно представить уровень современных генетических данных. Ибо по капле воды познается вкус моря.

Классическая генетика оперировала лишь с мутационно-рекомбинационной картой локуса (гена). В настоящее время надо сопоставлять три типа карт: а) генетическую (мутационно-рекомбинационную); б) транскрипционную, уровень информационной РНК и в) физическую, уровень ДНК. И, конечно, необходимо знать свойства первичного генного продукта — полипептидной цепочки с ее дальнейшим переходом в пространственную структуру белка.

Согласно данным тонкого генетического анализа, проведенного в домолекулярный период, рекомбинационный размер *white* гена составил 0,03 ед. карты. Поскольку в среднем на 0,01 ед. карты дрозофилы приходится около 4000 п. н., то физический размер гена оценивался приблизительно в 12 тыс. п. н. Эта оценка оказалась близка к реальности. Выделенный генно-инженерными методами фрагмент ДНК размером 12 тыс. п. н. включал все известные мутации. Размер же первичного транскрипта и размер мРНК оказался значительно меньше. Почему? Во-первых, локус *w* разделен на структурную и регуляторную части. Во-вторых, локус включает 4 интрона — один основной, длиной более 2,5 тыс. п. н. и три малых.

Мозаичная структура гена позволяет понять мучившую генетиков около 20 лет загадку большого размера гена по сравнению с размером кодируемого белка. Если размер полипептидной цепи в среднем равен 300 аминокислот, то размер гена должен составлять около 1000 н. п. Это справедливо для микроорганизмов. Но у дрозофилы рекомбинационная длина функциональной генетической единицы (локуса) в десятки, а иногда в сотни раз выше ожидаемой. Мозаичная структура локусов и их деление на регуляторные и структурные элементы частично сняли данный парадокс.

Совершенно непредвиденным оказался факт, что большинство спонтанных мутаций в локусе *white* связаны с инсерциями мобильных генетических элементов. Примечательно, что самая первая мутация "белые глаза", найденная Т. Морганом в 1910 г., оказалась вызвана внедрением F-элемента в район проксимального экзона. Впоследствии от "белоглазого" w^1 аллеля были выделены множественные аллели с частичным восстановлением окраски глаз: w^6 и w^h . Оказалось, что первый из них связан с инсерцией дополнительной последовательности в 200 п. н. в F-элемент исходного мутанта, а второй аллель с частичным восстановлением окраски образовался при делеции F-элемента. Наконец, почти полное восстановление фенотипа "красные глаза" было получено при внедрении в исходный F-элемент совсем другого I-элемента (обзор: Юрченко, Голубовский, 1988).

Поразительно, что встраивание в интрон сегмента длиной в сотни нуклеотидных пар может лишь частично выключать активность гена. Порой вставка в интрон вовсе не сказывается на фенотипе, поскольку интрон вместе со вставкой не входит в мРНК.

Генно-инженерные методы позволили встроить полную копию гена w^+ или его части в R-элемент. Затем такой гибридный ДНК-конструкт вводился в зародышевый путь линий с выключенным геном *w* и анализировалось, как восстанавливалась активность гена в случае удачной трансформации, т. е. встраивания функционально активного гибридного конструкта в геном. Таким путем удалось обнаружить серию последовательностей, расположенных за пределами структурной части гена, перед началом старта транскрипции, которые отвечают за включение гена в разных тканях и органах. Так, интервал 1081–1850, отступая от старта транскрипции в противоположную сторону, содержит детерминанты, необходимые для экспрессии гена в семенниках, интервал 216–400 необходим для активации гена в мальпигиевых трубочках, а район 0–216 перед стартом транскрипции необходим для дозовой компенсации. Ген эукариот предстает как высоко дифференцированное в структурном и функциональном отношении образование.

Во всех случаях, когда мутации были нестабильны, удалось выделить мобильный элемент, который будучи встроен в ген, вызывает его нестабильность. Таким образом, если мутация нестабильна, надо, как правило, искать инсерцию. Однако здесь нет симметрии: стабильная мутация тоже может оказаться связанной с инсерцией, как это выяснено для многих спонтанных мутаций.

Мозаичная структура гена, возможность включать в свой состав посторонние куски ДНК без видимого фенотипического эффекта позволяют объяснить старые, полученные в 20-е годы Н. В. Тимофеевым-Ресовским данные о различии в частотах и спектре индуцированных мутаций нормальных аллелей гена из американской и русской популяций. Дело, видимо, в том, что нормальные по фенотипу аллели одного гена могут существенно отличаться по своей физической структуре на уровне ДНК (например, по длине и составу инсертов), и это может объяснить различия в индуцированном мутагенезе.

Очень важен для понимания действия генов тот факт, что изменение последовательностей, удаленных от кодирующей части гена на сотни и тысячи оснований, способны вызвать мутации гена. В цис-положении последовательности типа энхансеров (или усилителей), регулируют активность близлежащих генов (Георгиев, 1989). Подтверждается одно из основных положений в концепции Р. Гольдшмидта, что хромосома — это не просто мозаика генов, она имеет целостные свойства, "хромосомные поля", от которых зависит активность генов в онтогенезе (Goldschmidt, 1958).

В этом смысле особенно показательна организация двух комплексов генов, контролирующих осевые структуры тела дрозофилы — комплекса *Bithorax*, *BX-C* и *Antennapedia*, *Antp-C*. Изменения в структуре этих комплексов приводят к так называемым гомеозисным мутациям, в результате которых на месте одного типичного органа возникает совсем другой. Каждый комплекс имеет громадную протяженность в несколько сот тысяч пар нуклеотидов, где основное место занимают регуляторные участки, либо интроны. А единицы транскрипции или собственно структурные белок-образующие гены занимают менее 5% длины и представляют как бы острова в океане (Lewis, 1992; 1994).

К концу 1995 г. была получена полная нуклеотидная последовательность генного комплекса *BX-C*. Он имеет протяженность в 338234 п. н., куда входят лишь 5 единиц транскрипции (генов). Из них только три гена — *Ubx*, *abdA* и *abdB* — кодируют белки группы "гомеобокса" (они обнаружены у всех беспозвоночных и позвоночных животных и даже у растений). Два других гена — *bxd* и *iab4* — образуют лишь мРНК, с которой, однако, не считывается белок. Помимо интронов, вся остальная область комплекса занята регуляторными участками — коммутаторами, которые при взаимодействии с тканеспецифичными факторами транскрипции отвечают за подавление или активацию определенного гомеозисного гена в данном сегменте в данное время (Martin, et al., 1995).

Оказалось, таким образом, что большинство "классических генов", локализованных в данном комплексе и выделенных на основании мутаций, например, *bx*, *abx* или *pbx* вовсе не являются структурными генами, а соответствуют цис-регуляторным сайтам. Кроме того, они могут быть участками, специфичными для действия транс-регуляторных белков, кодируемых удаленными генами. Одни из транс-регуляторных генов имеют явное сродство к ДНК, другие же не связываются с рецепторными участками ДНК, но, видимо, участвуют на кооперативных началах в регуляции транскрипции или структуры блока хроматина, где локализован весь комплекс. И вновь следует подчеркнуть, что современные молекулярные данные подтверждают еретическую идею Р. Гольдшмидта о том, что мутации, которые локализуют генетическими методами, часто соответствуют не дискретным моргановским генам, а сложным "генетическим единицам", которые определяют ход развития (Goldshmidt, 1958; Dietrich, 2000).

Другой важной особенностью генов эукариот по сравнению с микроорганизмами является их нередкая организация в мультигенные семейства. Различают три основных типа мультигенных семейств. Первый составляют тандемно повторенные гены. Так, еще в 20-е годы у дрозофилы была открыта рецессивная мутация "подстриженные тонкие щетинки", или *bobbed*. Она была интересна тем, что соответствующий ген был локализован не только в X-хромосоме, но и в ее "генетически пустом" аналоге Y-хромосоме. При этом разные *bobbed* мутации параллельно с уменьшением размера щетинок резко снижали жизнеспособность, вплоть до летальности некоторых аллелей.

Молекулярно-генетический анализ показал, что обычный менделевский ген *bobbed* на самом деле представляет из себя блок из около 200 тандемно организованных пар генов, контролирующих структуру двух типов рибосомной РНК — 28S и 18S. А то, что на уровне фенотипа описывалось как моргановские точечные мутации, представляет собой внутрилокусные делеции, и чем больше делеция, тем сильнее она влияет на жизнеспособность. Уменьшение размера щетинок-макрохет и их утончение есть лишь плейотропный эффект уменьшения пула рибосом из-за дефицита рибосомной РНК. Предчувствие В. Иогансена об "уничтожающей относительности" выражений типа "ген признака" вполне оправдалось.

Второй, наиболее распространенный, тип представляют собой мультигенные семейства, организованные в скопления, или кластеры, разделенные промежутками. К таковым относятся семейства глобиновых генов человека. В хромосоме 11 в районе протяженностью в 60 тыс. п. н. расположено 7 несколько отличающихся друг от друга копий бета-глобиновых генов (пять из них функционально активны, но на разных стадиях онтогенеза). В хромосоме 16 есть другое семейство из пяти соседствующих альфа-глобиновых генов. Активный гемоглобин представляет собой белок-димер, образованный сочетанием разных альфа- и бета цепочек. Предполагается, что эти семейства имеют один предковый ген, копии которого двумя гнездами расселились по двум хромосомам.

Наконец, третий тип мультигенных семейств — это гены, гомологичные копии которых не образуют скоплений, а разбросаны по хромосомам.

Организация активных генов в семейства имеет важный функциональный смысл. Некоторые генные продукты необходимы в больших количествах в короткое время. Например, процессы дробления идут очень быстро и для этого необходимо большое число РНК и белков, участвующих в синтезе белка, а также белков типа пистонов, организующих упаковку ДНК в нуклеопротеидные комплексы или хроматин. Организация генов в семейства с близкими, но не идентичными генами, активными в разных тканях или в разное время, может обеспечить наилучшие возможности для переключения их активности в онтогенезе. С точки зрения эволюции, генные семейства указывают на ведущую роль принципа дубликации генов и их последующей дивергенции для нормального онтогенеза многоклеточных организмов (Рэфф, Кофмен, 1986).

Хромосома, как и предсказывал Гольдшмидт, оказалась организована в более сложные функциональные блоки, чем просто генные локусы или единицы транскрипции с обслуживающими ее последовательностями, с которыми еще вплоть до 90-х годов ассоциировалось понятие "ген" (Георгиев, 1989). По аналогии с доменами белков выделяют дискретные, сверхспирализованные участки хромосом, отграниченные от других доменов сайтами ДНК,

чувствительными к эндонуклеазам (King, Stansfield, 1997). Функционально активные домены, где нить ДНК деспирализована, и гены транскрипционно активны, включают в свой состав особые сегменты ДНК — *инсуляторы*, которые делают данный домен недоступным действию посторонних энхансеров (Gerasimova, Corces, 1996).

Для концепции гена, как некоей линейно неразрывной функциональной единицы возникает новая трудность. Она состоит в том, что функциональные домены могут собираться из пространственно разобщенных участков хроматина, которые "выпетливаясь", ассоциируются в пространственно сложные посадочные места для связывания белков, либо активирующих, либо репрессирующих транскрипцию. Точно так же, как активные центры в белках собираются из аминокислот, удаленных друг от друга в полипептидной цепи. Какая граница дискретности-бконтинуума хромосомной нити будет в таком случае соответствовать гену?

3.7. Общее заключение. Сопоставление парадигм в генетике

В табл. 3 проведено сопоставление основных положений или постулатов классической и современной генетики о принципах организации наследственной системы и характере ее изменчивости. Различия — радикальные!

Таблица 3. Изменение представлений о структуре и функции генетического материала

Классическая генетика	"Подвижная" генетика
1. ДНК — хранитель наследственной информации; структура ДНК — код, все ее изменения функционально важны. Чем больше ДНК в геноме, тем больше генов. Многообразие форм в природе есть отображение многообразия ДНК	1. В хромосомах эукариот есть разные, заведомо неинформативные, нуклеотипные фракции ДНК, состоящие из многократных повторов. Близкие виды могут сильно отличаться по составу и количеству ДНК, имея одно и то же число генов
2. Центральная "догма": поток информации однонаправлен: ДНК → РНК — белок. ДНК — метаболически инертна	2. Канал РНК — ДНК обычен; РНК способна быть ферментом; белки регулируют стабильность ДНК и структуру хроматина
3. Колинеарность: физический размер гена у прокариот соответствует размеру кодируемого им белкового продукта	3. У эукариот ген мозаичен: есть экзоны и интроны, которые вырезаются из матричной РНК. Возможно "редактирование" мРНК
4. Ген занимает определенный локус в хромосоме и находится в одной или строго определенном числе копий у всех особей вида	4. Есть серии мобильных факультативных элементов; гены могут амплифицироваться, менять число своих копий и переходить во внехромосомное состояние
5. Репликация ДНК происходит только в ядре клетки	5. В цитоплазме кроме автономно реплицирующихся ДНК митохондрий и пластид есть разные ДНК и РНК носители
6. В клетках иногда встречаются внехромосомные элементы — плазмиды, способные встраиваться в хромосому	6. Плазмиды, кольцевые или линейные самореплицирующиеся сегменты ДНК и РНК, обычны для клеток про- и эукариот
7. Некоторые фаги бактерий способны встраиваться в хромосому и существовать в ней в форме профага, а также переносить гены из одной бактерии в другую	7. У всех эукариот происходит регулярное встраивание в хромосому сегментов РНК и ДНК-содержащих вирусов. Вирусы — универсальный вид мобильных элементов
8. Виды — генетически замкнутые системы. Симбиоз — редкое, исключительное явление	8. Наследственные системы эукариот полигеномны. Симбиоз и горизонтальный перенос — регулярные события

Фактическое обоснование всех указанных в таблице 3 представлений в новой "подвижной" генетике подробно представлено в монографии Р. Б. Хесина (1984). С позиций истории науки уместно привести свидетельства биологов, чьи убеждения сложились в рамках классической генетики. Вот как они восприняли новую систему взглядов о непостоянстве генома.

Приведу два отрывка из писем к Р. Б. Хесину в связи с выходом его книги (Из архивных материалов Р. Б. Хесина в Институте молекулярной генетики РАН, любезно предоставленных В. А. Гвоздевым):

1) Ботаник, физиолог растений и эволюционист академик А. Курсанов, 4.04.1984 г.: "Проблема, которую Вы так фундаментально освещаете, потрясает основы нашей веры в незыблемость генома. А к этому не может остаться безразличным ни один раздел биологии. Возможно, что учение о плаزمидях внесет существенные коррективы в эволюционное учение".

2) Известный цитолог В. Я. Александров, 12.05.1984 г.:

"Я редактировал книгу В. Д. Жестяникова "Репарация ДНК и ее биологическое значение" (1979) и умилился тому, как клетка заботится, чтобы в геноме все было в полном порядке. Теперь вызывает удивление, как вообще могут формироваться и существовать особи при всех тех вольностях, которые клетка позволяет геному. Хоть по кусочкам мне были известны отдельные стороны непостоянства генома, все же книга меня ошеломила. Она внесла существенные коррективы в мои общебиологические представления".

В этих двух независимых, экспертных, как говорят социологи, оценках важны указания, во-первых, на элемент веры в прежних представлениях о постоянстве генома, во-вторых, на необходимость резкой смены генетических представлений и, в-третьих, высказано убеждение о большом влиянии этой смены парадигм на эволюционные и общебиологические представления.

Глава 4. Обобщенная концепция генома. Облигатно-факультативный принцип структуры и функции

4.1. О семантической динамике понятий

Примеры из генетики

Семантическое поле понятий непрерывно меняется по мере изучения определенного явления или феномена. "Самый факт описания превращает динамический объект в статическую модель. ... В процессе структурного описания объект не только упрощается, но доорганизуется, становится более жестко организованным, чем на самом деле", — так определил трудность и опасность научного описания философ и культуролог Ю. М. Лотман (цит. по: Баранцев, 1994). В рамках философии науки и гносеологии рождается семиодинамика — ветвь знаний, которая анализирует сложный процесс динамики понятий и представлений и их соотношения с реальностью (см. Семиодинамика, 1994).

Достижение полноты описания явления основано на равноправии и единстве трех способов познания: рациональном, сенситивном и интуитивном. Сознательное стремление использовать все эти три стороны мышления человека для постижения целого символизировано в системной триаде "субстанция — анализ — качество" или "интуицию — разум — эмоцию" (Баранцев, 1994).

Эта исходная позиция позволяет ориентироваться в динамике понятий в области биологии, объекты которой, начиная с клетки, поражают своей сложностью, целостностью и телеономичностью. Испытание временем обычно выдерживают относительно размытые, семантически мягкие (выражение Р. Г. Баранцева) понятия, которые в момент своего возникновения не стремятся сразу к точности, рискуя утратить в правильности, полноте описания. Лучшим примером является понятие "ген", семантическая эволюция которого прослежена выше.

Конкретное материальное воплощение или *инкарнация* термина "ген" все время менялось и меняется. Инвариантным оставалось и остается выражаемое им свойство дискретности генотипа. Справедливо замечено, что экспериментаторов "привлекают термины, по историческим причинам обладающие большей амбивалентностью значения, как например, "ген" или "локус" (Сойдла Т. Р., 1976). Понятие "ген" используется ныне для обозначения единиц транскрипции или трансляции, либо соответствует единицам, выявленным функциональным тестом на аллелизм. Семантика термина "локус" также претерпела дрейф: от первоначального обозначения места гена на хромосоме до обозначения любой дискретной генетической единицы в группе сцепления или хромосоме.

4.2. О понятиях "наследственность", "генотип" и "геном"

Согласование взглядов классической и современной генетики требует вновь обсуждения смысла основных понятий генетики. Наряду с геном В. Иогансен ввел термин "генотип" для обозначения генетической конституции зиготы или гаметы. Поразительно, но для В. Иогансена уже в начале века был свойственен целостный подход. Вновь уместно — привести его предупреждение, что *"живой организм нужно понимать как целую систему, не только во взрослом состоянии, но и в течение всего его развития... Было бы неправильно предполагать бесконечную расчленяемость фенотипа живого организма на отдельные элементы, отдельные явления, т. е. на простые "фены"* (Иогансен, 1933, с. 124).

Генотип зиготы, пояснял далее Иогансен, обуславливает все возможности развития особи и определяет "норму реакции данного организма". В генанализе термин "генотип" стал употребляться и в более узком смысле для обозначения перечня генов с аллелями, генетической формулы организмов в отношении определенных признаков.

В более широком смысле под генотипом часто понимают всю наследственную систему. Он соответствует свойству клеток и организмов обеспечивать структурную и функциональную преемственность между поколениями и специфический характер индивидуального развития в определенных условиях внешней среды (Лобашев М. Е., 1967, с. 12). В данном определении сохраняется традиция системности В. Иогансена. Подчеркивается при этом, что важна передача не только структурной, но и функциональной преемственности.

Любая наследственная система должна рассматриваться в трех аспектах: материальные носители, характер их взаимодействия между собой и определенность конечного результата (аспект целостности). Из такого системного подхода следует важный вывод: если завтра будет известна полная последовательность ДНК данного организма, этих сведений будет недостаточно для понимания того, как же функционирует эта структура. Необходимо знать характер связей между генами, изменчивость нормы реакции, условия онтогенеза, т. е. динамический аспект организации генотипа.

В 1929 г. Ю. А. Филипченко в осторожной форме высказал пророческую мысль, что "было бы неправильно видеть в связи между хромосомами и носителями наследственных свойств нечто обязательное... Ведь помимо материальной возможна и чисто динамическая связь" (Филипченко, 1929, с. 22). Смысл этой динамической связи стал проясняться после открытия Жакобом и Моно генов-регуляторов, а также в ходе исследований по эпигенетической наследственности.

Очевидно, что существуют не только структурные, но и динамические способы кодирования, хранения и передачи наследственной информации. Все эти три аспекта надо иметь в виду, когда речь идет о наследственной памяти или о структурной и функциональной преемственности. Семантика понятия "наследственность" (heredity) существенно изменилась, если сравнить издания генетического словаря 1958 и 1976 годов Ригер А., Михаелис М., (1967); A. Rieger, M. Michaelis, M. Green, (1976). В последнем издании доминирует информационный подход с указанием на основные матричные процессы: "Наследственность — это процесс, который обуславливает биологическое сходство родителей и потомков. Он включает сохранение специфичности в ходе репликации генетического материала (хранение генетической информации) и осуществляется путем транскрипции и трансляции генетической информации. Генетика — это наука о наследственности" (Rieger A., Michaelis M., Green M., 1976, с. 267). Заметим, что английский термин "heredity" соответствует русскому "наследственность", а термин "inheritance" следует переводить как "наследование". Оба термина семантически близки, но не синонимичны, хотя иногда употребляется взаимозаменяемо.

Теперь рассмотрим семантическую динамику понятия геном. Впервые цитогенетик Г. Винклер в 1920 г. ввел термин геном для обозначения специфичного для каждого вида гаплоидного набора хромосом. В этом смысле говорят, например, о геномном анализе аллополиплоидных форм, выясняя происхождение мутаций или о геномных мутациях, когда происходит изменение гаплоидного числа хромосом. До недавнего времени термин геном использовался в двух смыслах. У эукариот геном соответствует гаплоидному набору хромосом с локализованными в нем генами. Генетики бактерий и вирусов стали употреблять термин геном для обозначения совокупности наследственных факторов одной "хромосомы" или группы сцепления прокариот.

Когда молекулярный генетик говорит о содержании ДНК генома, то обычно подразумевается либо ДНК одной геномы прокариот, либо ДНК гаплоидного набора хромосом ядра. Имея в виду С-парадокс и что гены с их регуляторными последовательностями представляют как бы "острова в океане не генной, не информационной ДНК, А. П. Акифьев (1995) предлагает ввести термин основной геном или "базигеном" для обозначения минимума кодирующих и регуляторных последовательностей, которые необходимы клеткам полового пути для выполнения своих функций. У человека базигеном составляет около семи процентов его ДНК, а у амфибий менее процента. Согласно предположению А. П. Акифьева, хромосомы эукариот цитологически стабильны, если их критическая масса превышает 12–15 миллионов пар оснований. Критическая масса достигается наращиванием, амплификацией негенных последовательностей.

Интересна интерференция двух основных терминов генетики в подходе А. П. Акифьева (1995, с. 31), *"геном — это вся ДНК хромосом, как бы вытянутая в одну нить, тогда как генотип — лишь часть генома"*. При этом к генотипу А. П. Акифьев относит лишь кодирующую и регуляторную часть генетического материала. Однако и исторически, и семантически термин "генотип" древнее и имеет более широкое генетическое толкование. Генотипические различия между двумя типами клеток или двумя организмами могут быть связаны со структурными изменениями самых разных частей генома, как ядерных, так и цитоплазматических, и не только с ними.

В генетике бактерий семантика термина геном претерпела дрейф в сторону обозначения всей наследственной конституции клетки, включая самые разные внехромосомные факультативные элементы (Прозоров, 1995). Постепенно в этом смысле термин геном стали употреблять и в генетике эукариот. Капитальная сводка Р. Б. Хесина (1984) названа "Непостоянство генома". В ней рассматривается непостоянство не только генетических ядерных элементов-хромосом, но и наследование через цитоплазму, генетические свойства плазмид, органелл и, как сказано в предисловии, самые разные аспекты "немутационной изменчивости".

В данной работе мы будем пользоваться расширительным смыслом термина геном, закрепленным в сводке Р. Б. Хесина (1984), подразумевая под этим у эукариот всю совокупность ядерных и цитоплазматических ДНК и РНК носителей с локализованными в них генетическими элементами, включая определенные функциональные (эпигенетические) связи между этими элементами. Иными словами, под геномом имплицитно подразумевается вся наследственная система клетки. Термины геном и генотип стали в этом расширительном смысле семантически близки, отчасти синонимичны.

Наследственная система или геном клетки эукариот складывается из двух полуавтономных структурных подсистем — ядерной и цитоплазматической.

Совокупность наследственных структур и локализованных в них наследственных факторов ядра иногда обозначают термином нуклеотип, а совокупность цитоплазматических наследственных факторов — цитотип (Лобашев, 1967, с. 544). Эти две подсистемы полуавтономны и находятся в структурном и функциональном взаимодействии, что вербализуется термином "система генотипа". С точки зрения функциональной генотип надо понимать как систему взаимодействующих генов (Лобашев, М. Е., 1967). И эта системность, как справедливо замечено, отражается уже в общепринятом обозначении гетерозиготы Аа с делением аллелей на доминантные и рецессивные. Уже это отражает результат их взаимодействия в системе генотипа (Инге-Вечтомов, 1976).

4.3. Системные свойства клетки

Аппарат наследственности не существует сам по себе, а лишь как часть клетки. Наследственность — это прежде всего свойство клеток. Поэтому для понимания организации и функционирования генома необходимо обсудить системные свойства клетки.

В. Я. Александров (1985) дал общее определение клетки, которое справедливо и для прокариот, и для эукариот: "Клетка — это элементарная живая самовоспроизводящаяся система, ограниченная избирательно проницаемой мембраной, содержащая генетическую информацию своего вида и механизмы, синтезирующие пластические вещества, а также богатые энергией соединения для обеспечения клеточного метаболизма".

Среди основных особенностей клетки В. Я. Александров называет прежде всего две, очень важные и в контексте организации генома. А. Процессы, протекающие в клетках, имеют биологическую целенаправленность, которая особо ярко проявляется при отклонениях параметров среды от нормы: клетки способны к адаптации, а при повреждении — к репарации нарушенных функций и структур. Б. Осуществление биологических целенаправленных процессов предполагает наличие совершенной системы регуляции и координации отдельных звеньев метаболизма и состояний клеточных компонентов (Александров, 1985, с. 13). Это свойство целенаправленности биологических систем было обозначено как телеономия, в отличие от аристотелевского термина "телеология", имеющего оттенок действующей финальной причины, цели или конечного состояния. Согласно К. Уоддингтону (1970), термин "телеономия" для обозначения закономерного хода биологических процессов предложил в 1958 г. Colin Pittendrigh.

Биологические системы (от белков и нуклеопротеидных комплексов, хромосом до генома в целом, клеток и организмов) подразделены на элементы, связи между которыми не жестко зафиксированы, но лабильны. В силу

этого живым системам в принципе присуща способность реагировать на действие физиологических факторов и повреждающих агентов как специфичным, так и неспецифичным образом. Неспецифическое реагирование основано либо на связи элементов между собой, либо на их связи с тем элементом, который определяет ответ клетки.

Общий принцип организации биологических систем на всех уровнях — макромолекулярном, клеточном, организменном, состоит, согласно В. Я. Александрову, в том, что эти системы подразделены на качественно отличные компоненты, *"различающиеся по устойчивости к действию внешних агентов, объединенные в целостные телеономические системы взаимодействием прочных... и разнообразных слабых лабильных связей"*. Сходство принципов организации предопределяет сходные черты биологических систем в их реакции на внешние воздействия.

Реакция в ответ на действия внешних раздражителей и повреждающих агентов всегда сочетает специфические и неспецифические ответы. Прекрасный пример этих общих положений представляет запрограммированная в геноме бактерий система быстрого реагирования на повреждение клетки или так называемая SOS-система. В ответ на любое повреждение, приводящее к избытку одноцепочечных участков ДНК, происходит активация транскрипции более 15 генов, участвующих в репарации генетической системы бактериальной клетки. Эта реакция целостная и неспецифичная. Она включает один сенсорный ген *Rec-A*, который в ответ на повреждение в ДНК меняет свою конформацию и становится способным расщеплять продукт гена-репрессора *lex*, который в норме блокирует серию репарационных генов (Льюин, 1987; Хесин, 1984).

Современное представление о клетке как о единице жизни существенным образом отличается от того, которое было еще в начале века. Примерно каждые десять лет в клетке открываются новые надмолекулярные структуры, включая новые органеллы, как, например, лизосомы, пероксисомы, информосомы, нуклеосомы и т. д. Структура и функция мембран остается мало исследованной. Недаром Александров, как бы подытоживая свои 60-летние исследования клеточной цитофизиологии, пишет в предисловии своей книги, что клетка для него становилась все более загадочной и непонятной. А *"под конец стало казаться, будто клетка, по мере ее изучения, сама себя усложняет, чтобы остаться непознанной"* (Александров, 1985, с. 5).

Становится очевидно, что способность к целесообразному реагированию присуща клетке как таковой, имманентна. Данное свойство возникло тогда, когда возникла живая клетка, а не есть результат естественного отбора. Это, видимо, следует принять как постулат. Так и сделал Л. С. Берг в концепции номогенеза, приняв, что целесообразное реагирование есть имманентное свойство живой системы, сопоставимое с самовоспроизведением (Берг Л. С., 1977). Это свойство может усовершенствоваться в процессе эволюции, но в потенции оно возникло, видимо, с жизнью и неотделимо от нее.

Признание изначальной целесообразности, телеономичности в организации живых систем вовсе не означает отказа от их изучения. Напротив, оно указывает на эффективность номотетического, а не только исторического подхода. На самом первичном уровне под целесообразностью можно понимать сохранение гомеостаза. Под клеточным го-меостазом понимается поддержание внутренних параметров клетки в пределах нормы. Клеточная система динамична, ее компоненты с большей или меньшей скоростью постоянно деградируют и одновременно восстанавливаются. Клетка находится в стационарном состоянии, но не в состоянии равновесия, а скорее в состоянии стабильной нестабильности (Александров, 1985).

В согласии с выводом биологов можно привести вывод специалиста по теории систем, который выделяет (Моисеев, 1981) *"одно свойство присущее всему живому — устойчивость, стремление к сохранению гомеостаза, порождающее гигантскую систему обратных связей. С таких позиций возникновение обратных связей по своему существу тождественно возникновению жизни. Однако об этом этапе материи мы пока ничего не знаем. Давайте примем как аксиому то, что вместе с жизнью роз/сдается способность к целесообразному поведению"*.

4.4. Подразделение генома на две подсистемы. Облигатный и факультативный компоненты.

Необходимость согласовать концепции классической генетики с потоком необычных новых фактов в области современной генетики привела к представлению о том, что клеточная наследственная система, в особенности у эукариот, может быть естественным образом подразделена на два компонента структуры: облигатный — ОК и факультативный — ФК. Элементы этих двух подсистем отличаются по особенностям их организации, характеру протекания основных матричных процессов — репликации, транскрипции, трансляции (Голубовский, 1985).

Облигатный компонент ядра — совокупность генов, локализованных в хромосомах. В классической генетике это нашло отражение в построении генетических карт, где ген или блок генов занимают определенное положение у всех "нормальных" особей вида. ОК цитоплазмы — это гены ДНК-содержащих органелл, прежде всего митохондрий и пластид, для которых уже построены генетические карты.

Факультативный компонент (ФК) генома образуют последовательности ДНК, количество и топография которых могут свободно варьировать в разных клетках и у разных особей (вплоть до их полного отсутствия). Сюда входят также внутриклеточные, способные к автономной или полуавтономной репликации РНК-носители (плазмиды, вирусы). Термины "облигатный" и "факультативный" широко употребляются в биологии (в отношении партеногенеза, симбиоза и т. д.). В 1966 году в цитогенетике было введено понятие об облигатном и факультативном гетерохроматине, что позволило упорядочить многие факты в области структуры и функции хромосом.

Важная особенность факультативных элементов по сравнению с ОК, это наличие определенных аномалий в матричных функциях — репликации, транскрипции, трансляции, а также нерегулярности или аномалии в распределении этих элементов между дочерними клетками при делении (например, в случае В-хромосом). Существуют как внутриядерные, так и цитоплазматические факультативные элементы. В ядре факультативные

элементы расположены в хромосомах или вне их.

Среди хромосомных факультативных элементов можно выделить:

1) фракции высокоповторяющейся ДНК, которые расположены блоками и повторены сотни тысяч или миллионы раз. Они, как правило, не способны к транскрипции. Эти фракции называют сателлитными (стДНК), если они резко отличаются по составу нуклеотидов от остальной ДНК генома. Доля стДНК у разных видов составляет от 1 до 80% генома. У ряда видов, например, у *Drosophila hydei* целое плечо X-хромосомы образовано мультипликацией одного сателлита. У другого вида дрозофил *Drosophila virilis* три разных сателлита длиной в шесть нуклеотидов каждый расположены прицентромерными блоками и занимают более 40% всей геномной ДНК. В геноме человека эта фракция занимает 8–10% всей ДНК.

2) умеренно повторяющиеся последовательности (от 10 до 10^5 раз) составляют 10–30% всей ДНК генома эукариот. Среди них есть элементы ОК в виде семейств повторенных жизненно важных генов, кодирующих рибосомные белки, гистоны, транспортные РНК и т. д. Но основу умеренных повторов составляют элементы ФК, прежде всего, разного рода семейства рассеянных по геному мобильных генетических элементов (данные по дрозофиле: Ильин, 1982; Ананьев, 1984). В геноме человека доля умеренных повторов составляет около 42% их средний размер около 400 н. п. (Fogel, Motulsky, 1982).

3) рассеянные по геному осколки генов ОК — их безинтронные копии, так называемые псевдогены, не способные к транскрипции, а также гены-сироты, одиночные копии семейств tandemно повторенных генов;

4) эндогенные вирусы, последовательности которых частично или полностью интегрированы в разные участки хромосом хозяина; такие последовательности есть у всех изученных видов эукариот (Хесин, 1984).

В клеточном ядре обнаруживаются разного рода ДНК и РНК-носители, которые образуют дополнительные фракции к основному набору хромосом. Сюда могут входить: 1) амплифицированные сегменты ДНК, способные иметь несколько особых цитогенетических воплощений: мелкие хромосомные образования, двойные микрохромосомы и т. д.; 2) внутриядерные симбионты в виде вирусов или бактерий; 3) добавочные или В-хромосомы. Они находятся в особом гетерохроматиновом состоянии, число их варьирует у разных особей одного вида и в разных тканях одного организма. В-хромосомы найдены более чем у 700 видов растений, у сотен видов беспозвоночных и около 20 видов позвоночных.

К факультативным элементам следует отнести и видо-специфичные внутриядерные симбионты-бактерии, которые обнаружены у инфузорий и интимно связаны с наследственной системой хозяина. Инфузории, зараженные такими цитобионтами, теряют способность вступать в половой процесс, а особи, освободившиеся от них, различаются по количеству ДНК в микронуклеусах (Осипов, 1981). Внутриклеточные симбиотические бактерии обнаружены в ряде отрядов прямокрылых. Так, геном тлей уже 200–250 млн. лет сосуществует с облигатными цитобионтами — бактериями рода *Buchnera*. Ни тли, ни бактерии этого рода не могут существовать отдельно (Baumann, et al, 1995). Быстро растущие тли нуждаются в триптофане и других аминокислотах, которые поставляются облигантной внутриклеточной бактерией.

Совершенно удивительным цитобионтом, являются риккетсии рода *Wolbachia*. Они поселяются в генеративных клетках и передаются через цитоплазму яйцеклеток. Эти цитобионты найдены у 15–20% видов насекомых, но они встречаются в самых разных группах организмов — паукообразных, ракообразных, нематод. Кроме вертикальной, они способны передаваться горизонтально между разными родами насекомых и даже между насекомыми и ракообразными! Особенностью *Wolbachia* является их действие на репродуктивную систему видов-хозяев, так что их называют "репродуктивные паразиты". У большинства насекомых они вызывают цитоплазматическую несовместимость, партеногенез у перепончатокрылых и феминизацию генетических самцов у ракообразных. У дрозофил цитоплазматическая стерильность проявляется лишь в скрещиваниях зараженных самцов и не зараженных самок. А если оба пола заражены, то плодовитость нормальна. (Soligniac, 1994; Werren J., 1997).

Факультативный элемент цитоплазмы составляют разного рода линейные и кольцевые плазмиды, фрагменты гетерологичной (чужеродной) ДНК и РНК, микросимбионты и вирусы, способные синхронно воспроизводиться с геномом хозяина. Таким образом, структурную часть гено типа эукариот следует представлять в настоящее время как ансамбль взаимодействующих между собой информационных молекул, изучение которых должно вестись на языке и средствами популяционной генетики (Хесин, 1984).

К сходному выводу пришел Антонов (1986), предлагая рассматривать геном как "совокупность популяций генов" или "геноценоз", который организован и эволюционирует как динамическое сообщество популяций организмов. Взаимодействие ОК и ФК — это, по всей видимости, основной источник наследственных изменений в природе, того, что в классической генетике и СТЭ носит название спонтанный мутационный процесс.

4.4.1. Взаимодействие облигатного и факультативного компонентов

В. Я. Александров (1985) отметил вынужденную условность определений в биологии. Пытаясь охарактеризовать саму структуру или функцию, а не процесс их развития, мы вынуждены произвольно устанавливать границы определяемого и тем самым вносить дискретность там, где по существу имеет место непрерывность. Поэтому не следует придавать определению абсолютного значения. Оно оправдано уже тогда, когда дает возможность более ясного описания и помогает разобраться в кажущемся хаосе фактов.

Подразделение на облигатный и факультативный компоненты не является жестким. ОК и ФК вовсе не разграничены китайской стеной, между ними постоянно происходит двусторонняя миграция генетического материала.

Рассмотрим несколько примеров переходов в системе ОК — ФК.

1. Переход ОК — ФК в процессе амплификации. Умножение копий генов, обеспечивающих устойчивость к факторам, лимитирующим рост и развитие, один из универсальных путей клеточной адаптации. Умножение

(амплификация) достигается путем дифференциальной локальной сверхрепликации в самой хромосоме, а также путем клеточного перехода множества копий во внегеномное состояние. Возможность относительно свободного выхода отдельных сегментов из хромосом, их автономная репликация в ядре или цитоплазме явились для генетиков полной неожиданностью. Оказывается, двойные микрохромосомы цитогенетики наблюдали в опухолях еще в 60-е годы, но тогда им не придали значения и относили к артефактам (Погосян, 1981). Когда же явление амплификации было концептуально оформлено и понято, его стали наблюдать регулярно.

2. Инсерционные мутации. Примером обратного перехода ФК — ОК могут служить инсерции. Около 70% спонтанных мутаций в локусе *bithorax* у *D.melanogaster*, которые послужили основой Э. Льюису для классических работ по тонкому анализу гена у высших организмов и для установления псевдоаллелизма, оказались связанными с внедрением разных типов МГЭ. Любопытно, что инсерции причастны и к самой первой паре признаков, с изучения которой Г. Мендель начал свои исследования, — "гладкие — морщинистые семена гороха". Морщинистые семена имеют уменьшенные зерна крахмала в силу дефекта так называемого "фермента ветвления крахмала", контролируемого геном *R*. Менделевская мутация у гороха есть результат инсерции мобильного элемента размером в 800 п. н., близкого по строению с *Ac* — элементом кукурузы. Мобильный элемент встроился в экзон, в результате чего синтезируется аномальный фермент (Bhattacharya, et al., 1990).

Доминантная летальная мутация "желтое тело" у мышей была впервые описана французским генетиком Люсьеном Кэно еще в 1906 году и с тех пор во всех учебниках приводится как пример классической точечной мутации. На самом деле природа этого наследственного изменения состоит в стабильной интеграции ретровирусной последовательности в локусе "А". Иными словами, у мутантных мышей произошел переход типа ФК — ОК. Один и тот же вирус в разных линиях мышей может занимать разное положение в хромосомах.

У ряда видов дрозофил и комаров несовместимость в скрещиваниях между особями из разных географических популяций основана на взаимодействии ФК и ОК, где в роли ФК выступают облигатные цитобионты. Внутри ядер инфузорий найдены видоспецифичные бактерии, регулирующие половой процесс хозяина. Множество сходных примеров можно найти в сводке Р. Б. Хесина (1984) и в обзоре (Голубовский, 1985).

4.5. Два компонента генотипа — две формы наследственной изменчивости. Мутации и вариации

Естественное разделение наследственной системы эукариот на две подсистемы — ОК и ФК приводит к расширенному представлению о формах наследственной изменчивости. С мутациями в общепринятом смысле связана лишь часть наследственной изменчивости, т. е. изменения, которые непосредственно затрагивают ОК.

В первой главе уже отмечалось, что в хромосомной теории наследственности принимались "на веру" два постулата:

- а) весь генетический материал хромосом состоит из генов, вся ДНК имеет информативную функцию;
- б) геном как перечень генов с их аллелями тождественен понятию генотип.

Выясняется, что оба неявных постулата неточны и ведут к неверным эволюционным следствиям (А. Е. Акифьев, 1995).

М. Е. Лобашов (1976), исходивший при изучении наследственной изменчивости из физиологии клетки, предупреждал: "Наши генетические методы позволяют улавливать лишь изменения, связанные с постоянными элементами ядра и клетки. В силу этого мы обращаем внимание на изменения в хромосоме и упускаем другие". Говоря обывденным языком, исследователи нередко искали ключ не там, где он потерялся, а под фонарем, потому что там светло.

Под термином мутация в более узком сложившемся в классической генетике смысле целесообразно понимать лишь те изменения, которые прямо или косвенно затрагивают постоянные облигатные компоненты генотипа (ОК). Для обозначения самых разных изменений ФК был предложен термин *вариация* (Голубовский М. Д., 1985), который так или иначе уже использовался в истории генетики применительно к изменчивости (Ю. А. Филипченко, 1929). Небольшое переосмысление термина — обычная ситуация в науке.

Поистине, изучая структурную организацию генотипа у разных особей одного вида, мы постоянно сталкиваемся с вариациями на тему видового генома.

Рассмотрим: 1) характер изменений, связанных с факультативными изменениями; 2) их генетическую основу (т. е. какие именно факультативные элементы меняются и каким образом); 3) индуцирующие факторы, вызывающие активацию ФК.

Наследственные изменения, которые вызваны ФК, могут затрагивать существенные характеристики клетки и организма — от возникновения генных мутаций и до дестабилизации генома.



Рис. 2. Пути возникновения наследственных изменений в природе в системе СРЕДА — ФАКУЛЬТАТИВНЫЕ — ОБЛИГАТНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Справа указаны факультативные элементы, слева — облигатные элементы генома. Изменения первых обозначены как вариации, изменение вторых — мутации. Толщина линий соответствует интенсивности связи. Факультативные элементы первыми воспринимают немутагенные изменения среды, а затем возникающие вариации вызывают мутации. Поведение факультативных элементов зависит также от облигатных генов.

Мутации, согласно классической генетике, возникают случайно, с малой частотой (примерно, 1×10^{-6} на ген за поколение), у отдельных особей. Характер наследственных вариаций, обусловленных факультативными элементами, совсем иной: здесь возможны массовые, упорядоченные наследственные изменения. Кроме того, вариации могут возникать при таких изменениях абиотических, биотических или генетических факторов среды, при которых канонические изменения возникают редко. На рис. 2 представлена общая схема взаимодействий в триаде "Среда — ФК — ОК".

Ю. Я. Керкис (1940), полемизируя с Н. В. Тимофеевым-Ресовским, впервые пришел к правильному выводу, что спонтанные наследственные изменения возникают за счет нарушения внутриклеточного метаболизма и физиологического гомеостаза. Именно эти причины в первую очередь индуцируют изменения факультативных элементов, которые затем опосредованно, по принципу усиления, вызывают мутации ОК. Вариации возникают под действием самых обычных немутационных факторов.

Остановимся лишь на одном примере того, как возникают определенные, массовые наследственные изменения, опосредованные ФК в случае феномена гибридного дисгенеза у дрозофилы. При синдроме гибридного дисгенеза в потомстве некоторых скрещиваний возникают вспышки мутаций (генных и хромосомных), резко изменяется характер рекомбинации у самцов, появляется частичная или полная стерильность. Суть этого феномена состоит в активации тех или иных мобильных элементов при разных скрещиваниях. Так, в случае Р-М системы гибридного дисгенеза Р-элементы, содержащиеся в хромосомах линий Р-цитотипа, попадая в цитоплазму М-цитотипа (где нет репрессоров транспозиции), начинают массово перемещаться. Это сопровождается появлением нестабильных инсерционных мутаций и разрывом хромосом именно в тех районах, где локализованы Р-транспозоны данной линии (Engels, 1983; Kidwell, 1985; Lim, Simmons, 1994).

На фенотипическом уровне эти массовые вариации выражаются в появлении частичной или полной стерильности у самцов первого поколения. Частота возникновения хромосомных перестроек в дисгенных линиях может достигать фантастических величин — до 10% (Engels, 1983).

Не всегда массовые транспозиции имеют негативный эффект. Так, при переходе от глубокого инбридинга к свободному скрещиванию в селектированных Л. 3. Кайдановым линиях дрозофил за одно-два поколения происходят множественные кооперативные миграции МГЭ и одновременно резко возрастает жизнеспособность линий (Гвоздев В. А., Кайданов Л. 3., 1986, 1990).

МакКлинток (McClintock, 1978) пришла к выводу, что способность к активации факультативных элементов и реорганизации генома представляет собой род адаптивного ответа клетки на стресс. Степень реорганизации варьирует от амплификации генов, перемещения МГЭ, количественных изменений и транспозиций блоков гетерохроматина до сложных инверсий и транслокаций. Множественные вариационные и мутационные изменения способны обеспечить достижение нового адаптивного пика при стрессовых воздействиях (Кайданов и др., 1994).

4.6. Эпигенетическая изменчивость

4.6.1. Динамическая наследственность: теоретические предпосылки

Как уже говорилось, понятие наследственной памяти включает в себя три аспекта: хранение, кодирование и передачу генетической информации. Возможны как структурные, так и динамические способы хранения, кодирования и передачи наследственной информации. При структурном способе кодирование осуществляется путем определенного порядка оснований в ДНК или РНК, а передача — путем конвариантной редупликации.

Динамические способы хранения, кодирования и передачи информации у живых организмов могут быть весьма разнообразны. Прототипом динамической памяти является предложенная впервые Ф. Жакобом и Ж. Моно система из двух оперонов, которые циклически связаны между собой таким образом, что система может переключаться на два режима работы (Monod, Jacob, 1961). Выбор состояния (а на уровне фенотипа — это выбор между двумя альтернативными признаками, есть — нет белков и т. д.) зависит от концентрации циркулирующих через цитоплазму белков — регуляторов. Путем воздействия на белки-регуляторы система способна переключаться на другой режим.

Подобный переключатель, или триггер, контролирует систему размножения фага "лямбда" у бактерий. Встроенный фаг вырабатывает белок-репрессор, подавляющий активность генов, контролирующую образование "ранних белков" фага. Когда фаг встроен в хромосому бактерии, его присутствие почти не обнаруживается. Это так называемое состояние профага. При подавлении репрессора профаг начинает размножаться, образуя зрелые фаги, которые инфекционны и вызывают лизис бактерий.

За открытие и анализ этого явления Андрэ Львов был удостоен Нобелевской премии. Цитоплазматический фактор, который не дает размножаться другим фагам в клетке и "сдерживает" эндогенный, интегрированный в хромосому бактерий профаг, является репрессором и продуктом фагового гена. Любые агенты, которые снижают концентрацию репрессора, тем самым вызывают размножение фаговых частиц и лизис клетки.

Франсуа Жакоб замечательно описал эти две альтернативы развития, определяемые динамикой взаимодействия генных продуктов. Когда фаг попадает в клетку, *"начинается своеобразное соревнование между синтезом специфического репрессора и синтезом "ранних белков, необходимых для размножения вегетативного фага. Судьба клетки-хозяина, ее выживание или лизис в результате размножения фага зависит от того, какому из этих двух синтетических продуктов в большей мере благоприятствуют условия. Изменение условий культивирования в направлении, благоприятном для синтеза репрессора..., должно благоприятствовать лизогенизации и наоборот"*. (Стент, Кэ-линджер, 1981, с. 354).

Подобного рода обратимые наследуемые изменения, определяемые динамическими связями генопродуктов и других молекул, относят к эпигенетическим. Переключение с одного признака на другой происходит не вследствие изменения структуры гена, а в силу регуляции генной активности.

Становление смыслового поля понятий в области динамической или эпигенетической наследственности в определенной мере повторяет извилистый путь понятий классической генетики. И здесь, само название области исследований — "эпигенетика", прилагательное "эпигенетический" и термин "эпигенотип" появились гораздо раньше, чем было введено (и еще не стало общераспространенным) представление об элементарной единице динамической наследственности — эпигена (Чураев, 1975).

Термин "эпигенетика", по свидетельству К. Уоддингтона, был изобретен им в 1947 году, как производное от аристотелевского "эпигенез". К. Х. Уоддингтон предложил "называть эпигенетикой ветвь биологии, изучающую причинные взаимодействия между генами и их продуктами, образующими фенотип" (Уоддингтон, 1970, с. 18). Эпигенетика в аспекте онтогенеза включает два основных направления: изучение и анализ с позиций генетики клеточной дифференцировки и геометрической формы (морфогенез). Элементарным событием дифференцировки могут быть процессы репрессии и дерепрессии генов, а элементарными событиями морфогенеза — определение третичной структуры белков и слабых взаимодействий между ними.

К. Х. Уоддингтон ввел также представления об "эпигенетическом ландшафте" и о множественности "эпигенетических траекторий" потенциально, возможных для одного генотипа. Он обосновал тезис, что фенотип можно рассматривать как возможность выбора из нескольких путей реализации информации, передаваемой через ДНК хромосом.

В конце 50-х годов исследователи в области генетики простейших и генетики соматических клеток ввели в обиход понятие "эпигенетическая изменчивость" (Nanney, 1958; Эфрусси, 1976). Ю. М. Оленов был в числе первых, кто привлек внимание к этой проблеме (1970) и использовал термин "Эпигеномная изменчивость". Сюда относятся разнообразные наследуемые обратимые изменения генотипа, не сопровождаемые изменениями структуры генетического материала. Производное понятие "эпигенотип" стало употребляться разными авторами в несколько разных смыслах.

Термин "эпигенотип" в более определенном смысле, как указывает Б. Эфрусси, был введен в 1976 г. английским зоологом М. Abercrombie для обозначения той части суммарного генома, которая функционально активна в данном типе дифференцированных клеток. "Используя это понятие, мы можем сказать, что различные типы клеток обладают различным эпигенотипом." (Уоддингтон, 1970). К середине 70-х годов терминология в области изучения динамической наследственности стабилизировалась. Ю. Б. Бахтин (1976) предложил "пользоваться для обозначения наследуемых на клеточном уровне изменений генной активности термином "эпигенетическая изменчивость", а для обозначения совокупности активных в клетке генов — термином "эпигенотип".

С позиций клеточной наследственности к эпигенетическим изменениям относится широкий класс явлений. Сюда входят явления тканевой детерминации в ходе онтогенеза, феномен трансдетерминации, исследованный Е. Хадорном на имагинальных дисках дрозофилы, наследуемый полиморфизм клонов соматических клеток, изменение антигенных вариантов у простейших, характер возникновения и наследственного поведения самых разных признаков у амёб, инактивация X-хромосом у млекопитающих и феномен хромосомного и генного импринтинга (Холлидей, 1989; Сапиенца, 1990; Holliday, 1987, 1990; Jablonka, Lamb, 1989; 1995; Jablonka,

Lachmann, Lamb, 1992; Jorgensen R., 1993).

Эпигенетические изменения, возникаемые в онтогенезе многоклеточных эукариот, способны передаваться не только в рамках клеточной наследственности (сома), но и через половое размножение. Еще в 60-е годы R. Brink, (1973) на кукурузе открыл феномен "парамутации", когда один аллель (парамутабельный), будучи единожды в гетерозиготе с другим аллелем (парамутагенным), закономерным образом, с частотой свыше 90%, меняет характер своего выражения и сохраняет это новое измененное состояние в ряду поколений. Сюда же относятся замечательные данные П. Г. Светлова (1965), полученные на дрозофиле и мышах, о наследовании в ряду поколений измененной экспрессивности определенных мутантных генов при однократном температурном воздействии на материнскую ооплазму.

Открытие в начале 60-х годов Ф. Жакобом и Ж. Моно принципов регуляции действия генов, их подразделения на структурные и регуляторные, их организации в опероны трансформировало представление о наследственности. Ф. Жакоб и Ж. Моно обосновали положение о необходимости включать в сферу наследственности, в понятие геном не только структурную, но и динамическую память — "координированную программу синтеза белков и способы, которыми этот синтез контролируется" (Jacob, Monod, 1961). Два сообщения этих авторов, доложенные ими на симпозиуме в Колд Спринг Харбор в 1961 г., с полным основанием можно именовать как "величайший интеллектуальный взлет" (Харрис, 1973). Было показано, каким образом клетка может целенаправленно переключаться с одной наследственной программы функционирования на другую в зависимости от метаболической ситуации.

Концептуальный смысл своих открытий, доложенных на симпозиуме 1961 г., Ж. Моно и Ф. Жакоб суммировали в итоговых размышлениях, красноречиво названных: "Общие заключения: телеономические механизмы клеточного метаболизма, роста и дифференцировки". Фейерверк содержащихся там идей, в значительной степени определил направление исследований в области генетической регуляции в последующие десятилетия (Пташне, 1988). Приведу лишь один пример.

Четкое понимание, что должны быть особые регуляторные гены, способные менять свое состояние (не меняя структуры) в ответ на сигнал со стороны генома или среды, сдвинуло с мертвой точки концептуально застывшие с 20-х годов исследования в области генетики пола у дрозофилы и других эукариот. Целенаправленные поиски ключевого гена-регулятора пола, который, не изменяя своей структуры, способен менять свое состояние в зависимости от состава хромосом зиготы, привели к открытию такого гена. У дрозофилы им оказался ген *Sex-lethal* (*Sxl*), который у самца должен быть активен, но инактивирован у самцов. Этот выбор состояния *Sxl*-гена затем передается по каскадной цепи другими генами к факторам дифференцировки пола гонад и других соматических тканей (Cline, 1993).

В заключительном докладе симпозиума 1961 г. Ж. Моно и Ф. Жакоб предложили замечательную серию моделей с целью показать, как открытые на микроорганизмах принципы регуляции могут решить главный парадокс дифференцировки: потенциальное существование на базе одного генотипа множества программ и их актуализацию, т. е. способы выбора альтернатив (Monod, Jacob, 1961). Основное звено моделей Ж. Моно и Ф. Жакоба — циклические системы с обратными связями между продуктами генов — регуляторов и структурных генов. Хотя их модели представляли собой, по их словам, "воображаемые цепи" ("imaginary circuits"), авторы справедливо подчеркивали, что "элементы этих цепей вовсе не воображаемые", а имеют реальные аналоги в исследованных уже к началу 60-х годов некоторых генетических системах.

Самым простым вариантом цепи является метаболическая схема с обратной связью, формально идентичная модели, которую предложил еще в 1949 г. М. Дельбрюк для концептуального истолкования результатов опытов Т. Соннеборна по переключению антигенов у парameций. Это модель так называемого аллостерического ретроингибирования, когда есть две независимые метаболические цепи и конечный продукт синтеза одной цепи ингибирует первое звено синтеза в другой цепи. Такая система способна переключаться с одного состояния на другое в зависимости от метаболической обстановки. Если случайно одна из цепей получает метаболическое преимущество, то она становится функциональной, подавляя вторую цепь. Переключение может быть достигнуто самыми разными способами.

В одной из моделей Ж. Моно и Ф. Жакоба обратная связь конструировалась таким образом, что продукт определенного структурного гена инактивировал продукт гена-регулятора, который репрессировал этот же структурный ген. Такая система может служить простейшим примером *автокаталитической и самоподдерживающейся* системы. В отсутствие метаболической блокады репрессора данный генопродукт не синтезируется, система заблокирована. Временный контакт с индуктором, в роли которого прежде всего может выступать добавленная извне порция продукта регулируемого структурного гена, деблокирует систему, переключает ее в постоянно активное состояние. Поразительно, но эта воображаемая система была затем обнаружена у ряда генов, контролирующих размножение фага лямбда.

В другой модели постулировалась взаимная регуляция на *уровне транскрипции*, когда возможность транскрипции самих генов-регуляторов зависела или находилась под контролем продуктов контролируемых ими ген-ферментных систем. Эта система оказалась уже способна и к устойчивому сохранению каждого из режимов в ряду клеточных поколений, и к переключению с одного режима на другой под действием временных контактов с каким-либо индуктором. Подобный теоретический конструкт был вскоре реально обнаружен при изучении регуляции выбора литического или лизогенного режима фага лямбда.

Ж. Моно и Ф. Жакоб постулировали, что аналогичные модели дают возможность объяснить процесс "почти мгновенной и более или менее устойчивой "меморизации" клетками химического события. Сама проблема памяти может быть успешно рассмотрена с этих позиций" (Monod, Jacob, 1961, с. 399). В связи с созданными моделями авторы обсудили разные аспекты динамической памяти, связанные с событиями клеточной дифференцировки или малигнизации. Начальное, пусковое событие малигнизации вполне может быть эпигенетическим. Оно

переключает параметры клеточного цикла будущей раковой клетки в сторону его независимости от систем тканевой регуляции. Затем может происходить селекция онкогенных мутаций, усиливающих эту независимость. "Очевидно, что большой спектр агентов, от вирусов до канцерогенов, может быть ответственен за подобное начальное событие" (Monod, Jacob, 1961). По существу к сходному выводу пришли и ряд современных исследователей (Бахтин, 1980; Cuthill, 1994).

Следующий важный шаг в области теории генной регуляции и изучения динамической наследственности представляет собой концепция эпигена, предложенная и разработанная Р. Н. Чураевым.

4.6.2. Концепция эпигена: понятийная и логическая схема

Эпигеном была названа наследственная единица, циклическая система, имеющая не менее двух режимов функционирования подчиненных ей генов, способная сохранять каждый из режимов в последовательном ряду поколений (Чураев, 1975). Эпиген, который включает одну единицу транскрипции, является однокомпонентным. В этом случае цикл обратной связи осуществляется за счет авторегуляции. Обратная связь может быть позитивной или негативной. Возможны двухкомпонентные эпигены и более сложные их композиции (Чураев, 1982). Понятие эпигенотип в рамках концепции впервые получает не размытый, а более конкретный смысл, как перечень генов, входящих в эпигены с указанием их состояния. Состояние эпигена можно обозначать символами входящих в него генов с обозначением A^1 — активное и A^0 — неактивное состояние гена A , который контролирует изменения данного признака.

Введение подобной символики позволило провести интересный логический анализ результатов скрещиваний разных эпигомозигот A^1A^1 и A^0A^0 , отличающихся по состоянию эпигена. В потомстве эпигетерозиготы A^1A^0 — введение этого термина есть естественное логическое следствие концепции эпигена — теоретически предсказывается *неменделевское наследование*, когда наблюдается резкий дефицит одного из эпигенотипов, вплоть до его "поглощения".

Определив понятие эпигена, можно рассмотреть разные ситуации эпигенной изменчивости. На рис. 3 приведены блок-схема однокомпонентного эпигена с позитивной авторегуляторной связью на уровне транскрипции и дана полная система понятий для описания эпигенной изменчивости. В логическом соответствии с геном и его аллелями можно говорить об *эпиаллелях* или разных состояниях эпигена, обозначаемых как эпшаллели A^1 и A^0 . Понятие "эпимутация", введенное Р. Холлидеем (1987) для обозначения наследуемых обратимых изменений, соотносится с транскрипционным переключением эпигена из одного состояния в другое. Эпимутация происходит, например, при блокировании продукта гена-регулятора или при трансактивации неактивной связью на уровне транскрипции. В логическом соответствии с геном и его аллелями можно говорить об *эпиаллелях* в клетках эпигетерозигот (рис. 3). Таким образом, понятия "эпиаллель" и "эпимутация", введенные независимо разными авторами при изучении эпигенетической изменчивости (Holliday, 1987; Jorgensen, 1993), легко вписываются в концепцию эпигена. Наблюдается удивительная параллель с тем, как "находили друг друга" термины ген, аллель и мутация.

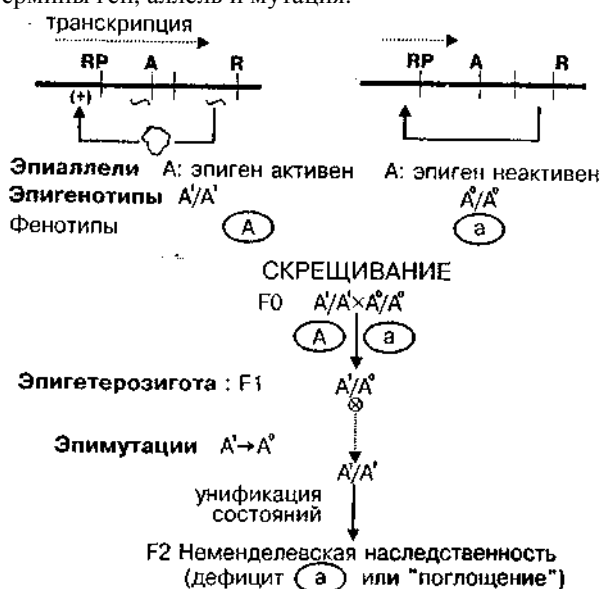


Рис. 3. Однокомпонентный эпиген с позитивной авторегуляцией (логическая схема; RP — область регулятора и промотера)

Структурный ген A и ген-регулятор R входят в одну единицу транскрипции, образуя авторегуляторную связь. Показаны два аллельных состояния эпигена и возможное поведение системы в потомстве эпигетерозигот. При скрещивании фенотипически различных эпигомозигот в потомстве эпигетерозиготы A^1/A^0 возможны унификация эпигенов и неменделевское наследование (Чураев, 1975), как это регулярно происходит у инфузорий (Успенская, Юдин, 2000).

Введение понятия эпигена и его символическая презентация позволили уже на самых простых моделях выявить важные следствия. Так, если имеются два структурно различных аллеля одного гена $A1$ и $A2$ и при этом генотипы гомозигот $A1A1$ и $A2A2$ отличаются как-то друг от друга и от гетерозигот $A1A2$, то мы имеем три разных генотипа. Если же аллели этого гена входят в состав эпигена, то возможны четыре эпиаллеля $A1^1, A1^0, A2^1, A2^0$, 6 эпигенотипов и 4 класса фенотипов. В случае же аллельной специфичности продукта гена-регулятора к

рецепторной зоне своего эпигена число эпигенотипов возрастает до восьми! (Чураев, 1975).

Р. Чураев разработал более общее строгое теоретико-математическое описание путей и способов кодирования, хранения и передачи функциональной информации в ряду последовательных поколений. Единицы (ячейки) функциональной наследственной памяти были названы *биотонами*. К биотонам, к примеру, относится транспозиционное переключение типов спаривания у дрожжей, инверсионный способ переключения экспрессии генов у сальмонелл. Биотоны — родовое понятие по сравнению с эпигеном, эпигены — частный случай биотонов. Для последних наличие циклических связей не является необходимым (Чураев, 1997).

Гипотеза эпигена через 20–25 лет после того, как была высказана, получила достойное завершение: Чураев и его коллеги (Tchuraev, et. al., 2000), а затем две группы исследователей в 2000 году осуществили синтез эпигенов. Альтернативные режимы их функционирования соответствуют предсказаниями теории (Чураев, 1981; Judd, Laub, McAdams, 2000).

4.6.3. Транспозоны и эпигены

Особенно знаменательно, что транспозоны прокариот и эукариот могут иметь эпигеноподобную организацию. В транспозоне *Tn3* у бактерий ген *R* имеет две функции: действует как репрессор транскрипции гена, ответственного за синтез транспозазы, от которой зависит подвижность данного МГЭ, и как репрессор собственной транскрипции (Хесин, 1984). В итоге в этой системе возможен колебательный режим, который ограничивает неограниченную транспозицию.

Транспозон *Tn10* у бактерий тоже можно рассматривать как однокомпонентный эпиген. Регуляторная связь здесь воплощается на уровне взаимодействия РНК — РНК. В транспозоне есть два противоположно ориентированных промотора, перекрывающихся на участке в 36 п. н. В результате ингибируется трансляция гена, кодирующего транспозазу (Хесин Р. Б., 1984).

Эпигенный принцип регулирования характерен и для таких мобильных элементов эукариот, как *P*-транспозон у дрозофилы и *Spm* у кукурузы (Rio, 1990; Gierl, 1990; Fedoroff, Masson, Banks, 1989). *P*-транспозон у дрозофилы среди мобильных элементов эукариот является своеобразным чемпионом по подвижности. Он обладает способностью встраиваться в самые разные участки хромосом и в настоящее время является универсальным вектором, на основе которого создаются искусственные генно-инженерные конструкции и проводятся опыты по трансгенозу (Rio, 1990). В природных популяциях естественная активация *P*-элементов вызывает вспышки мутаций в локусах-мишенях (Голубовский, Беляева, 1985).

Эпигенная регуляция *P*-транспозона была открыта при анализе его поведения в ситуации гибридного дисгенеза. В линиях *P*-цитотипа в хромосомах есть один или несколько активных *P*-элементов, а в цитоплазме — репрессор их транспозиции. В линиях *M*-цитотипа, куда относится абсолютное большинство лабораторных линий, в хромосомах нет активных *P*-копий, а в цитоплазме нет *P*-репрессора. У гибридов от скрещивания самок *M*-цитотипа с самцами из *P*-линий (но не наоборот!) наблюдается ряд отклонений, названных гибридный дисгенез: массовая транспозиция *P*-элемента, сопровождаемая вспышкой мутаций, поломками хромосом и стерильностью.

P-транспозон является авторегуляторным однокомпонентным эпигеном. Концы транспозона обрамлены короткими обратными повторами в 31 п. н., от которых зависит способность к перемещениям, активируемая собственной транспозазой. Транспозон включает одну единицу транскрипции и один ген, но в силу альтернативного сплайсинга этот ген кодирует два разных продукта. В генеративных клетках образуется ДНК-связывающий белок — транспозаза с молекулярным весом 87 килодальтон. Транспозаза имеет сродство к собственной промоторной области. В соматических клетках сплайсинг дефектен, образуется "усеченный" белок-в 66 кДа. Он является репрессором, и поэтому там транспозон неподвижен.

Репрессия подвижности элемента происходит на уровне транскрипции, как показали опыты с внедрением в геном дрозофилы бактериального гена-репортера, несущего *P*-промотор. Однако не исключено, что негативная авторегуляция возможна и на уровне сплайсинга или кооперативных белковых взаимодействий. Репрессор накапливается в овоцитах и способен передаваться в течение ряда поколений, с чем связывают материнскую наследственность при гибридном дисгенезе (Rio, 1990).

Эпигенная организация МГЭ действует как авторегулятор, приводя к самоограничению количества "эгоистичных", способных к безудержному размножению потенциально мобильных фракций ДНК.

Транспозон *Spm* у кукурузы имеет сложную систему авторегуляции своей подвижности, которая зависит от уровня транскрипции гена транспозазы, входящего в состав этого элемента. Регуляторная зона *Spm* состоит из двух районов общей длиной около 500 п. н., расположенных один слева, а другой — справа от старта транскрипции. Эти участки образованы повторами, которые способны метилироваться и блокировать транскрипцию. Чем больше повторов метилировано, тем ниже уровень транскрипции транспозона. Транспозаза, кодируемая *Spm*, способна связываться с этими участками и, таким образом, предотвращать их метилирование, выступая в роли позитивного авторегулятора. Когда образуется избыток транспозазы, она становится негативным авторегулятором за счет связывания с повтором, перекрывающим промотор (Fedoroff, et al., 1995).

4.6.4. Эпигенетические изменения структуры хромосом

Среди форм неканонической изменчивости Р. Б. Хесин выделил стойкое наследуемое в ряду клеточных поколений изменение локальной структуры хроматина, т. е. характера упаковки в нем ДНК, ее комплексов с белками и самих белков (Хесин, 1984). Это относится прежде всего к эукариотам, имеющим ядро, а в нем хромосомы, состоящие не из голой ДНК, а из сложным образом упакованных нуклеопротеидных комплексов. Другое фундаментальное отличие эукариот от микроорганизмов — процессы дифференцировки, основанные на

устойчивом включении и выключении определенных генов в разных группах клеток. Переходы генов из активного в неактивное состояние невозможны без изменений в ядерных нуклеопротеидах, в характере укладки и спирализации комплексов ДНК — белок.

Робин Холлидей (1989) предложил механизм осуществления эпигенетических изменений, основанный не только на взаимной рестрикции ДНК — белок, а на обратной модификации ДНК. В начале 60-х годов было найдено, что ферменты рестрикции разрезают только немодифицированные последовательности оснований, а модификация цитозина — метилцитозин уже защищает от рестрикции. Это навлекло на мысль, что 5-метилцитозин (обычный минорный компонент ДНК позвоночных, растений) мог бы служить сигналом к активации либо репрессии генов. У эукариотической ДНК сайтами метилирования обычно служат дуплетные последовательности ГЦ в одной цепи и комплементарные ЦГ в другой.

Р. Холлидей постулировал, что фермент под названием "метилаза поддержания" действует только на полуметилированные участки двойной спирали ДНК. Когда, готовясь к репликации, цепи двойной спирали ДНК расходятся, каждая сохраняет свои метальные группы, новосинтезированные цепи сразу метилируются особым ферментом "метилазой поддержания" в тех местах, где в исходной цепи есть метальные группы. Когда с помощью генной инженерии были получены неметилированные и метилированные варианты генов и введены в культивируемые клетки млекопитающих, наблюдалась экспрессия только первых. Это говорит о том, что характер метилирования не только регулирует активность, но и наследуется в ряду клеточных поколений. Модификация метилирование — деметилирование обратима. Этот механизм эпигенетической регуляции был предложен для объяснения феномена импринтинга хромосом, обнаруженного у млекопитающих в 80-е годы. Имеется определенный "эпигенетический код", в отношении которого одна и та же хромосома, пришедшая от мужского либо женского пола, не идентична. Пол накладывает свой отпечаток, импринтирует характер генной активности генного набора (Холлидей, 1989; Сапиенца, 1990; Баранов, 1988). Под хромосомным импринтингом понимают различные структурно-молекулярные изменения, происходящие во время оогенеза и сперматогенеза и приводящие к различиям в экспрессии гомологичных генов в зависимости от того, передаются ли они с материнскими или отцовскими хромосомами. Таким образом, хромосомы в соматических и половых клетках имеют наследуемые различия в экспрессии ряда генов, определяемые полом. Этот отпечаток "стирается" лишь во время мейоза. Формирование отпечатка достигается затем в зародышевом пути обратимым метилированием ДНК.

Пока не ясно, является ли метилирование ДНК универсальным механизмом. Это явление не обнаружено ни у нематод, ни у дрозофил, зато найдено у растений. Метилирование регулирует активность транспозонов кукурузы. Важно, что в целом явление эпигенетической хромосомной памяти универсально. Число фактов, показывающих его действие, увеличивается. И возможно, что из положения курьеза геномный импринтинг перейдет в ранг существенного механизма в работе генетического аппарата. Именно это случилось с нестабильностью генов и с мобильными элементами. Многое зависит от осмысленного целенаправленного поиска.

Ситуацию к началу 90-х годов прекрасно выражают слова Кармен Сапиенцы (1990): *"Геномный импринтинг принято считать генетическим курьезом, затрагивающим лишь очень немногие признаки. Меня неоднократно спрашивали, почему я попросту трачу свое время (и, как подразумевалось, время вопрошающего) на столь незначительное явление. Всякий раз я отвечаю, что число признаков, подверженных влиянию геномного импринтинга, не известно, но, вероятно, очень велико. Обычно такой ответ вызывает удивленно скептический взгляд и коротенькую лекцию о законах Менделя, завершающуюся безапелляционным утверждением, что к большинству признаков геномный импринтинг не имеет никакого отношения. До какой-то степени эти критики правы. Если бы для большинства признаков существовала четкая зависимость их проявления от родителя, от которого унаследован соответствующий ген, генетики, несомненно, заметили бы это. Однако далеко не все признаки изучены одинаково подробно"*.

И далее К. Сапиенца разъясняет, в чем дело. При анализе менделевских закономерностей, в частности расщепления, обычно фиксируется ситуация: есть — нет признаков, а если признак количественный, то граница "есть — нет" устанавливается по принятому порогу. "Но если выявить, какова экспрессия этих признаков, то обнаруживается, влияние геномного импринтинга" (выдел. мною — М. Г.)

Именно таков был подход П. Г. Светлова в его замечательной серии работ по наследованию характера изменений в экспрессивности гена после воздействия в критические периоды развития (Светлов, 1965, 1966). Эффект импринтинга им был четко установлен в работе, само название которой характерно: "Зависимость фенотипа микрофталмической мутации мышей от внешних воздействий на женские гаметы двух предшествующих поколений" (Светлов, 1966). К великому сожалению, работы П. Г. Светлова не были продолжены, хотя они отличаются удивительной методической простотой и ясностью. Объяснение, видимо в том, что в то время эти работы казались периферийным курьезом. Лишь 1984 в сводке Р. Б. Хесина исследования П. Г. Светлова должным образом оценены (с. 217).

Термин "геномный импринтинг" описывает явления, когда немутационное изменение хромосомы предeterminирует ее поведение в ходе развития в зависимости от пола ("parent of origin effect"). В "Генетическом словаре" (King, Stansfield, 1997) *parental imprinting* или родительский импринтинг определяется как любое явление, при котором степень экспрессии гена у данной особи зависит от родителя, передающего данный ген. Зависимые от родителя эпигенетические изменения или импринты обычно "стираются", перепрограммируются, проходя мейоз (см. подробнее в гл. 7). Иными словами, импринтинг явление онтогенетическое. Могут ли импринты, однако, не стираться и передаваться через мейоз?

Первые факты такого рода были получены Бринком при исследовании парамутаций у кукурузы и Б. МакКлинтоком при изучении наследуемого изменения экспрессии мутаций, опосредованных транспозоном SpM (McClintock, 1965). В середине 90-х годов были получены, наконец, первые четкие молекулярно-генетические данные о прохождении эпигенетических изменений (импринтов) через мейоз у таких организмов как дрозофила и

дрожжи. Выяснилось молекулярно-генетическое сходство таких явлений как мозаичный эффект положения и обычная онтогенетическая регуляция гомеозисных генов.

Вначале следует совсем кратко сказать о приоткрытой в 80-е годы молекулярной завесе над установленным в 30-е годы загадочным явлением мозаичного эффекта положения и его связи с конститутивным (облигатным) гетерохроматином. В 1966 было сделано различие между конститутивным или постоянно присутствующим в клетках гетерохроматином и факультативным, относящимся к определенным стадиям развития или типам клеток. Облигатный гетерохроматин составляет в основном прицентромерные блоки ДНК, образованные из тысячекратно повторенных фракций сателлитной ДНК. Облигатный гетерохроматин не транскрибируется, запаздывает в своей репликации (а в поли-тенных хромосомах слонных желез двукрылых и вовсе недореплицируется) и выглядит в интерфазном ядре в виде максимально конденсированных, интенсивно окрашивающихся блоков.

Молекулярно-генетически было показано, что с облигатным гетерохроматином облигатно же связывается контролируемый геном *Su(var)205* белок HP1, который и вызывает конденсацию (спирализацию) повторенных блоков. Эффект положения возникает, когда какие-либо активные локусы вследствие перестройки оказываются по соседству с гетерохроматином. Эти локусы в ряде клеточных клонов вовлекаются в гетерохроматиновую спирализацию и инактивируются. Данный процесс статистический. Поэтому репрессия активности локусов в той или иной ткани носит мозаичный характер. Если белок-репрессор подавляет активность в какой-либо клетке, то это состояние способно поддерживаться в ряду клеточных поколений.

Основной структурный белок гетерохроматина HP1 состоит из 167 аминокислотой высококонсервативен, его аналоги обнаружили у мыши и человека. Другой структурный белок гетерохроматина кодируется геном *Su(var)3-7*, имеющим размер в 1169 н. п. и так называемый "домен цинковых пальцев" для присоединения к ДНК. Два белка действуют совместно, но не одни, а в составе мультипротеинового ансамбля. Об этом свидетельствует множество мутаций в разных локусах, которые либо супрессируют, либо активируют эффект положения разных генов. Причем, множество этих мутаций доминантно, они активны уже в гетерозиготах, (транс-эффект), что легко можно понять, ибо один белок-мутант способен повлиять на работу всего ансамбля, частью которого он является.

Молекулярно-генетические исследования по регуляции действия гомеозисных генов выявили принципиальное сходство этой регуляции с эффектом положения. Два основных густка или кластера генов *Antp* и *Vx-C* определяют становление сегментной организации тела у взрослых дрозофил. В каждом громадном по протяженности кластере (см. раздел 3.6) есть всего три структурных гена, занимающих лишь 5–7% его длины, но зато большое число так называемых Response Elements (Реактивные Элементы). Эти элементы имеют длину 400–500 п. н., присоединяют к себе особые ДНК-связывающие белки и становятся либо репрессорами либо активаторами транскрипции данного гомео-зисного гена. Система работает по типу коммутатора, включая данный ген в данном сегменте в данный период развития. Гены группы *Poly-comb* (Pc-G) кодируют ДНК-связывающие белки репрессоры транскрипции гомеозисных генов, а гены группы *Trithorax* (Trx-G) кодируют ДНК-связанные белки активаторы транскрипции. В геноме дрозофилы по несколько десятков генов групп Pc-G и Trx-G, разбросанных по разным хромосомам. Гены каждой группы действуют в составе белковых ансамблей (мультипротеиновых комплексов), которые имеют сродство к соответствующим реактивным RE-элементам. Нередко места посадки активаторов и репрессоров соседствуют или перекрываются, так что возникает своего рода динамическая конкуренция за сайты посадки.

Оказалось, что подавляющее большинство найденных гомеозисных мутаций на самом деле относятся к мутациям либо происходящим в области посадки, либо затрагивающие гены ДНК-связывающих белков, которые относят к факторам транскрипции (негативных или позитивных регуляторов транскрипции). Если при мутациях репрессия не срабатывает, то "неуместная" (не в том месте или эктопическая) активация гена приводит к появлению структуры, характерной совсем для другого сегмента. Так, комбинацией двух гомеозисных мутаций Эдвард Льюис получил знаменитых дрозофил с четырьмя крыльями.

Столь же замечательная трансформация получена в лаборатории Вальтера Геринга в Швейцарии: появление дополнительных глаз на месте ног, крыльев, или антенн. Основной каскадно запускающий развитие глаз ген *eyeless* с помощью транспозона вставлялся в разные участки генома и становился активным там, где в норме он должен был быть репрессированным (см. детали Haider, et al., 1995, Корочкин, 1999).

Процесс гомеозисной и, как становится очевидно, любой другой генной регуляции включает два основных события.

1. *Установление* (Establishment), когда при конкурирующем взаимодействии ансамблей белков активаторов и репрессоров в данном локусе устанавливается определенный уровень активности.

2. *Поддержание* (Maintenance) этого уровня, коль скоро он установился, в клонах дочерних клеток.

Возможны разные варианты этих двух структурно-динамических ген-регулирующих событий, определяющих активность гена. Например, транскрипция гена устанавливается на высоком уровне, но поддержание нестабильно. Это ведет к мозаичности проявления. Или уровень транскрипции может быть слабый, но зато он стабильно поддерживается.

Феноменологическое сходство явлений мозаичного эффекта положения, зависящего от гетерохроматина и обычной онтогенез-регулируемой негативной регуляции генной активности, получило подтверждение на молекулярном уровне. В обоих случаях обнаружены определенные белки, вызывающие компактизацию либо больших областей либо локальных доменов хромосом (Hennig, 1999). Более того, оказалось, что репрессорные белки группы *Polycomb* и основной структурный белок гетерохроматина дрозофилы HP1 имеют сходный участок в 50 н. п., названный *хромодомен*. Этот же домен обнаружен и в белках, вызывающих глушение (или сайленсинг — *silencing*) генов у дрожжей (Klar, 1998).

Термин *silencing* впервые появился в общегенетическом контексте в 1975 году (Sager, Kitchin, 1975). Он закрепился в дрожжевой генетике в начале 90-х годов, когда были установлены специальные локусы, вызывающие селективное глушение генов, которые определяют тип спаривания дрожжей. Далее селективное глушение генов

было обнаружено в опытах по трансгенезу у растений. Наконец, термин оказался удобным и для обозначения селективной репрессии (глушения) гомеозисных генов в ходе онтогенеза у дрозофилы. Теперь становится очевидно, что сайленсинг у дрожжей и растений — это часть более общей классической проблемы эффекта положения и гетерохроматизации (Hennig, 1999).

Поскольку этот термин еще не вошел даже в новейший генетический словарь (King, Stansfield, 1997, с. 669) то приведем его определение, сделанное редакторами тома работ по эпигенетической регуляции (Epigenetic mechanisms of gene regulation, 1996): *Gene silencing* или сайленсинг — это "инактивация экспрессии гена, которая вызвана не мутацией, а скорее эпигенетической модификацией, например, метилированием или изменением хромосомной структуры. Инактивированное состояние в большинстве случаев наследуется, но оно обратимо при некоторых воздействиях, например, при обработке ингибиторами метилирования ДНК".

Особо принципиальное значение имеют впервые полученные на дрозофиле данные по наследованию через мейоз наследуемых эпигенетических вариаций или эпимутаций. Для этого использовались искусственные генно-инженерные конструкторы с геном-репортером *white* (степень окраски глаз дает "видимый репортаж", сведения о степени активности генов, включенных в данный конструктор). Такие конструкторы обрамляют по краям повторами из Р-транспозона, в результате чего они получают удивительную способность при простой инъекции ДНК-конструктора на ранних стадиях развития встраиваться в разные локусы.

Репрессорный PRE-элемент *Fab-7* из гомеозисного комплекса BX-C одновременно поставили в соседство с выделенным из дрожжей активатором транскрипции GAL4. Иными словами ген *white* находился в динамической системе, где один ДНК-связывающий белок его активирует, а другой подавляет. Дрозофильный репрессор *Fab-7* обычно действует сильнее дрожжевого промотора, и поэтому окраска глаз у большинства трансгенов была слабо-желтая вместо красной в норме. При действии теплового шока на ранние стадии развития у части потомства глаза становились красными, ген *white* активировался. И это состояние в 25–30% случаев устойчиво передавалось потомству уже без всякого воздействия! При этом наследование наблюдалось лишь по материнской линии, что и следовало ожидать. Именно такого рода события предсказывались в случае эпимутаций и явлений динамической наследственности (Светлов, 1965; Чураев, 1975; Голубовский, Чураев, 1997; Голубовский, 1997).

Сходные явления обнаружил в серии своих исследований американский генетик Амар Клар при изучении регуляции и переключения генов типа спаривания у дрожжей. В прицентромержной области дрожжевой хромосомы был найден кластер генов-репрессоров транскрипции (сайленсеры). Причем, любые гены, попадающие в соседство с ними, становились неактивными. В составе белков таких генов-глушителей были обнаружены хромодомены, найденные до того у белков, входящих в состав облигатного гетерохроматина дрозофилы и вызывающих эффект положения. Очевиден вывод, что глушение (сайленсинг) генов у разных организмов возникает путем образования гетерохроматин-подобных локальных доменов, где глушится активность любого гена.

Выводы, к которым пришел А. Клар из своих работ по генам сайленсинга у дрожжей и генов типа Polysomb у дрозофилы весьма напоминают аналогичные выводы Сапиенцы из его работ 80-х годов по импринтингу (см. выше): *"Эпигенетическое наследование через зародышевый путь — не такая уж редкость... На мой взгляд, используя выбранную модельную систему, мы обнаружили лишь верхушку айсберга. Такие мейотически наследуемые эпигенетические состояния вероятно преобладают и важны для развития, видообразования и для поддержания целостности генома... Мы можем ожидать, что колы скоро наследование через мейоз эпигенетических состояний станет частью нашего мышления (a part of our mindset), то выплывут на поверхность и другие необъяснимые и необычные случаи из генетики"* (Klar A., 1998). Иными словами, важна "установка" (mindset), и случаи эпигенетического наследования станут регулярно обнаруживаться. Это, в частности, продемонстрировано при целевом квалифицированном генетическом анализе у растений (Малецкий, Колодяжная, 1999).

4.7. Сопоставление трех форм изменчивости: мутационной, вариационной и эпигенетической

В табл. 4 сопоставлены особенности трех форм наследственной изменчивости эукариот: мутационной, вариационной и эпигенетической. Первые две связаны с изменением структурных компонентов генотипа, однако, между ними есть различия в способах хранения и передачи наследственной информации. Для вариационной изменчивости важным в смысле кодирования может быть определенная доля той или иной фракции ФК по отношению к ОК. Так оказалось, что доля МГЭ в геноме дрозофил есть величина относительно постоянная: состав МГЭ может сильно варьировать от линии к линии, но важно, чтобы общая доля МГЭ оставалась неизменной (Ананьев, 1984). За этим стоит принцип "единство целого при свободе частей" (Любищев, 1982). Он проявляется не только на морфологическом, но и на молекулярном уровне.

Выделение трех типов организации генетической памяти и трех типов изменчивости (мутационная, вариационная и эпигенетическая) интересно сопоставить с некоторыми общими принципами эволюционирующих систем и биологической памяти. Сформулирован принцип, что любая эволюционирующая система, которая находится во взаимодействии со средой, вычленяет из себя подсистемы с постоянной и оперативной памятью. Таковы пары ДНК — белок, ядро — цитоплазма, половые клетки — сома, женский пол — мужской. Здесь первый компонент выполняет эволюционную задачу сохранения, а второй — изменения. Обеспечивая информативный контакт со средой, элементы оперативной памяти должны обладать большей дисперсией свойств по сравнению с элементами постоянной памяти (Геодакян, 1972).

Подразделение структуры генома эукариот на две подсистемы ОК и ФК прекрасно соответствует данному принципу. Ему следует даже внутреннее строение генов эукариот: экзоны выступают как бы в роли облигатного компонента, а интроны — факультативного. Факультативность пронизывает не только все стороны организации, но и вообще весь ход матричных и генетических процессов, о чем будет идти речь далее. Белки тоже организованы

по принципу подразделения на константные и факультативные части, что в наиболее яркой форме проявляется в организации иммуноглобулинов, обеспечивающих адекватный иммунный ответ ко всем непредвиденным и незапрограммированным антигенам (Хесин, 1984).

В организации деления генов на экзоны и интроны, а белков на блоки или домены можно видеть проявление принципа блочности или иерархичности, что характерно для целесообразного поведения. В ответ на вызов среды происходит не случайный перебор элементов (точковых мутаций), а комбинация "осмысленных" блоков. В структуре генома такая комбинация осуществляется за счет мобильных элементов и обменов в местах гомологичных повторов. Наблюдается удивительная параллель между эволюцией генетических и физиологических систем.

Эволюционно-физиологическая концепция А. М. Уголева представляет организацию сложных физиологических функций "как некоторую систему различных комбинаций элементарных функций, реализуемых универсальными функциональными блоками, число которых ограничено... В ходе эволюции хотя и имели место изменения функциональных блоков, ее основной, наиболее быстрый, важный и эффективный путь состоял в рекомбинации этих блоков и поисках их новых оптимальных комбинаций" (Уголев, 1994).

Важнейший принцип биологической памяти — существование **альтернативных программ поведения и ассоциативность**, когда каждая программа связана или ассоциирована с некоторыми условиями запуска (Верховский, 1984). Так организована память мозга и эти же принципы действуют и в организации и функционировании генома. Сформулировано интересное представление о "фенотипическом окне генома" (термин А. С. Серебровского), как системе взаимодействия генов или генетических программ, которые открываются в ответ на определенные сигналы среды (Лабас, Хлебович, 1976). Возникновение и запоминание альтернативных программ может быть основано на эпигенной организации ключевых генетических локусов, на их способности к смене состояния в ответ на сигнал со стороны внешней или внутренней среды (Пташне М., 1988).

Thaler (1994) кратко суммировал возможные молекулярно-генетические механизмы, способные привести к неслучайной или определенной наследственной изменчивости. Генные системы, которые контролируют метаболизм самой ДНК (ее репарацию, транскрипцию, репликацию и т. д.), весьма чувствительны к физиологическому состоянию клетки или организма, особенно к действию агентов, ограничивающих размножение или деление клеток. Среда, изменяя физиологическое состояние организма или клетки, способна влиять на работу генов метаболизма ДНК и, опосредованно, на скорость и спектр наследственных изменений.

В эволюции могут создаваться ассоциативные генетические прямые и обратные связи, когда в ответ на определенное стрессовое средовое воздействие организм или клетка с повышенной частотой генерирует адаптивные изменения. Типичным примером является запуск многих генов SOS-репарации бактерий в ответ на односторонние повреждения ДНК и переход фага из лизогенное в литическое состояние при запуске этих же генов. Другие подобные примеры: индукция мейоза у дрожжей при голодании, или эпигенетические "предраковые" изменения клеток, предрасполагающие их к повышенному мутагенезу при действии канцерогенных факторов-цитостатиков (Cuthill, 1994). Такого рода ситуации Thaler (1994) условно определил как "genetic intelligence" или "генетический интеллект".

Проблема поведения и его регуляции может быть с успехом рассмотрена уже на клеточном уровне (В. Я. Александров, 1970). При более далеких аналогиях можно видеть в организации клеточной наследственной памяти зачатки целесообразного поведения, которые обозначаются применительно к поведению человека как эрудиция и ум. Клеточная "эрудиция" — хранение большого набора программ, клеточный "ум" — способность в соответствующих условиях включать соответствующую программу" (Верховский, 1984).

Существенно важно, что вариационные и эпигенетические изменения могут быть вызваны относительно слабыми, не мутагенными факторами. Сюда относятся, например, онтогенетическая адаптация и внутриклеточная регуляция. В то же время здесь возможны массовые определенные наследственные изменения, которые могут наследоваться менделевским способом.

Таблица 4. Разные типы организации наследственной памяти

Критерий оценки изменчивости	Мутационная	Вариационная	Эпигенетическая
<u>Организация памяти:</u>			
кодирование	Четырехбуквенный код, число и топография генетических единиц	Соотношение ФК:ОК, число и топография фракций ФК	Регуляторные взаимодействия макромолекул
хранение	Структура ДНК	Структура ДНК	Циклические связи генов
передача	Конвариантная редупликация	Конвариантная редупликация	Распределение регуляторных молекул между дочерними клетками
Основные факторы, приводящие к появлению изменения	Ошибки процессов (1) матричных (репликация, транскрипция и трансляция) и (2) генетических (репарация, рекомбинация, сегрегация)	Ошибки (1) и (2). Внутриклеточная регуляция, онтогенетическая адаптация, биоэкологические связи	Внутриклеточная регуляция, характер распределения регуляторных макромолекул между дочерними клетками
Характер появления новых изменений	Случайный, у отдельных особей, обычная частота $1:10^5$, при действии ФК — до 20–40%	Случайный и массовый, упорядоченный	Случайный и массовый, определенный

Характер наследования в ряду поколений	Менделевский	Менделевский и неменделевский (цитоплазматический или по типу длительных модификаций)	и Неменделевский, возможность "поглощения" признаков у гибридов
--	--------------	---	---

Глава 5. Некоторые проблемы теории эволюции в их соотношении с современной генетикой

5.1. Наследственные изменения как процесс. Вехи познания

Ю. А. Филипченко предложил рассматривать изменчивость с двух точек зрения: как состояние (индивидуальная и групповая изменчивость) и как процесс. В последнем случае предлагалось выделять три вида изменений: ненаследственные, или модификации, и два вида наследственных — мутации, возникающие без скрещиваний, и комбинации, возникающие с участием скрещиванием. Вслед за Э. Бауром Ю. А. Филипченко предлагал вкладывать в термин вариация более широкий смысл и *"понимать под вариациями все три вида возможных изменений организмов: модификации, мутации и комбинации"* (Филипченко, 1929, с. 13).

Заметим, что в настоящей работе предложено термин "вариация" использовать во вполне определенном ограниченном смысле, для обозначения *наследственных изменений, непосредственно связанных с самыми разными факультативными элементами генома*, от повторов ДНК до дополнительных хромосом и цитобионтов (Голубовский, 1985). Это разграничение вариаций и мутаций дает возможность сохранить под понятием мутация моргановский смысл, как локализованное изменение генетического материала (генное, хромосомное, геномное).

Интересную периодизацию истории изучения мутационного процесса сделала Шарлотта Ауэрбах (1978), которой принадлежит честь быть среди первооткрывателей химического мутагенеза. В этой периодизации основу составляют концептуальные открытия и новые методические подходы:

Первый период: с 1900 по 1927 г. Были развиты представления о мутациях и о частоте их возникновения, разработаны методы их количественной оценки. Основной концептуальный вклад в эту область принадлежит Томасу Моргану и его школе. Морган, как уже отмечалось, "материализовал" понятие мутаций, связав их с изменениями генетических локусов хромосом. Ученик и последователь Моргана Меллер в 1921 году высказал идею о сохранении способности гена к самовоспроизведению при изменении его свойств. "Когда изменяется структура гена... каталитические свойства гена могут соответственно измениться так, чтобы сохранить его способность к автокатализу" (цит. по Ш. Ауэрбах, 1978, с. 15). Это свойство генов получило впоследствии название конвариантной редупликации.

Г. Меллеру же принадлежит концепция "скорости генетического процесса". В 1927 году он ввел в практику применяемый до сих пор на дрозофиле метод измерения этой скорости, за что получил Нобелевскую премию в 1946 г. О том, какой эффект произвела работа Г. Меллера на научное сообщество, говорит хотя бы такой факт. Открытию Г. Меллера уже 11 сентября 1927 в "Правде" была посвящена статья А. С. Серебровского под названием "Четыре страницы, которые взволновали ученый мир" (цит. по Хесин, 1972).

Период: 1927–1941 г. Исследование радиационного мутагенеза и формулировка теории мишени (Н. В. Тимофеев-Ресовский и Циммер). Открытие мутагенного действия УФ-лучей. Дискуссия о природе генных мутаций, представляют ли они собой истинные точечные мутации или внутригенные перестройки (делеции и дупликации).

Третий период: 1941–1953 г. Открытие химического мутагенеза. Концепция предмутационных или потенциальных повреждений, что привело затем к открытию репарации ДНК. В эти же годы М. Е. Лобашов формулирует концепцию о возникновении мутаций в процессе нетождественной репарации клеточных повреждений.

Четвертый период: с 1953 г. до начала 1965 г. Открытие принципа устройства и репликации ДНК как носителя наследственной информации. ("Двойная спираль" Уотсона и Крика). Идея Г. Меллера об автокаталитической способности генов воплотилась в открытие авторепликации комплементарных цепей ДНК. Исследование химии нуклеиновых кислот и построение биохимической и молекулярной концепции мутагенеза. Открытие фоторепарации, мутагенной специфичности и индуцированной нестабильности. Однако несмотря на эти успехи, отмечает Ш. Ауэрбах (1978), нестабильность гена оставалась "интригующей проблемой".

Пятый период с 1965 г. до середины 70-х годов. Внимание с ДНК переключилось на клетку в целом, в центр интересов перемещается проблема потенциальных повреждений и репараций и ее связь с другими клеточными процессами. Загадки генной и хромосомной нестабильности, парамутаций остаются нерешенными.

Если продолжить линию Ш. Ауэрбах, то с конца 70-х годов и до настоящего времени можно выделить шестой период, связанный с открытием мобильных элементов, установлением ведущей роли разных форм рекомбинации как основного источника наследственных изменений. Возникновение комплекса проблем, обозначенных как "непостоянство генома".

Итак, к середине 70-х годов стало очевидно, что возникновение мутаций — это многоступенчатый клеточный процесс. В таком случае, следуя традиции Филипченко, можно рассматривать уже сами мутации с двух позиций: и как процесс, и как состояние. Сразу же выясняется амбивалентность, несовершенство традиционных определений мутаций. Вот одно из них: "Мутации — это внезапно возникающие изменения генетического аппарата организма, приводящие к тем или иным изменениям его морфологических или физиологических признаков (в совокупности называемых фенотипом организма)" (Гершензон, 1991). Здесь можно видеть попытку совместить подход де Фриза, не связывающий наследственные изменения с конкретным материальным носителем, с моргановской традицией

материализации мутации (генетический аппарат, гены).

Определение С. М. Гершензона фиксирует наследственные изменения как состояние, как некий фенотипический итог. Если же задаться вопросом о мутациях как о процессе, то резонно возникают естественные вопросы: что понимать под "генетическими изменениями", что значит "внезапно" и какие изменения фенотипа относить к мутациям. Например, сам наследственный аппарат с информационной точки зрения следует относить к мутации и в то же время его можно рассматривать как признак фенотипа (Кордюм, 1993). Проблема определения мутаций с одной стороны стала ясней, а с другой — чрезвычайно усложнилась при переходе исследований на молекулярный уровень. "Большинство генетиков сходятся во мнении, что удовлетворительного определения понятия мутации не существует, как с точки зрения причины наследственного изменения, так и с точки зрения его проявления" (Инге-Вечтомов, 1983, с. 140). Ситуация знакомая, еще раз напоминающая о важности размытых понятий в биологии и о дилемме точность — правильность (см. гл. 1).

В контексте эволюционной генетики важно подчеркнуть следующие аспекты феномена мутаций как события, происходящего во времени:

- 1) мутация — это итог многоступенчатых клеточных событий, среди которых главную роль играют матричные и генетические процессы;
- 2) процессы мутаций и рекомбинаций на молекулярном и цитологическом уровне тесно связаны, и многие изменения по существу являются мутационно-рекомбинационными;
- 3) наследственные и ненаследственные изменения могут иметь в основе общие механизмы и нередко четкое разграничение между ними затруднительно;
- 4) существование в линейной структуре большинства генетических локусов повторенных последовательностей, либо повторенности самих генов или их частей создает предпосылки для автогенетических векторных изменений;
- 5) наследственные изменения могут быть адаптивными, упорядоченными и их характер не случаен, но они могут зависеть от характера и направления отбора.

5.1.1. Наследственные изменения как ошибки матричных и генетических процессов

Возникновение наследственных изменений следует рассматривать как закономерный итог ошибок или нарушений двух процессов: матричных и генетических. Предложение выделять особо матричные процессы — РЕПЛИКАЦИЮ, ТРАНСКРИПЦИЮ и ТРАНСЛЯЦИЮ — от остальных метаболических процессов в клетке было сделано в 1966 году английским генетиком G. Pontecorvo (цит. по Инге-Вечтомову, 1976, с. 58). Матричные процессы связаны с перекодированием генетической информации на новые матрицы ДНК — ДНК, ДНК — РНК и РНК — белок.

Под понятием "генетические процессы" в узком смысле слова можно понимать процессы, которые определяют относительную устойчивость, структурную и функциональную стабильность носителей генетической информации и закономерный характер их распределения между дочерними клетками. К генетическим процессам относятся РЕПАРАЦИЯ, РЕКОМБИНАЦИЯ и СЕГРЕГАЦИЯ.

На рис. 4 схематически представлены две группы процессов и взаимосвязи между ними, которые определяют появление наследственных изменений. Детали процессов описаны в соответствующих сводках (Стент, Кэлинджер, 1981; Инге-Вечтомов, 1983; Льюин, 1987). Мы остановимся лишь на некоторых моментах.

Необходимо особо подчеркнуть аспект факультативности в осуществлении всех трех видов матричных процессов у эукариот (рис. 4).

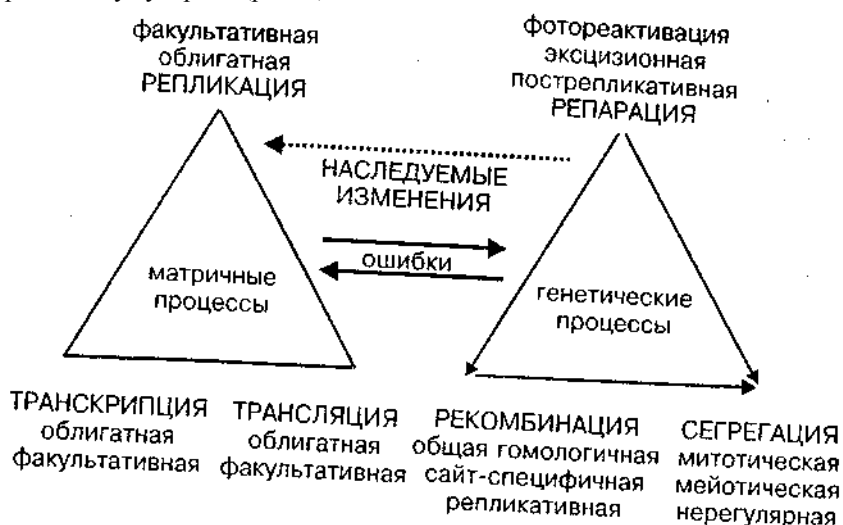


Рис. 4. Наследуемые изменения как процесс, результат ошибок в матричных и генетических процессах. Метаболические связи между процессами указаны стрелками

Системы ДНК-репарации определяют стабильность и степень ошибок в ходе матричных и генетических процессов и связаны с физиологией клетки.

Факультативность матричных и генетических процессов служит важным доводом в пользу сформулированного нами ранее принципа облигатности — факультативности в структуре и функции генома (глава 4). Факультативность репликации означает возможность относительно автономной гипер- или гипорепликации

отдельных сегментов ДНК, независимо от плановой закономерной репликации всей молекулы ДНК или хромосомы на определенной стадии клеточного цикла. Такими свойствами обладают участки гетерохроматина. Факультативная репликация приводит к амплификации отдельных участков в пределах хромосом, либо к их автономному существованию в цитоплазме в виде линейных или кольцевых плазмид. Регулярность спонтанной факультативной амплификации доказана прямыми опытами (Johnston, et. al, 1983).

Факультативность транскрипции состоит в возможности появления разных мРНК с одной и той же матрицы за счет существования альтернативных промоторов и альтернативного сплайсинга. Наконец, факультативность трансляции проявляется в разных вариантах опознания одного и того же кодона, например опознания его как стоп-кодона, или как значащего кодона для включения определенной аминокислоты в белке. Эта факультативность, или, как ее иногда называют, неоднозначность трансляции зависит от физиологических условий клетки и ее генотипа (Инге-Вечтомов, 1983).

В физиологической теории мутационного процесса М. Е. Лобашева появление мутации впервые связывалось со способностью клетки к репарации повреждений. Отсюда следовал вывод о том, что появлению мутации предшествует предмутационное состояние, когда потенциальное повреждение либо полностью обратимо, либо может реализоваться в виде мутации, понимаемой как "нетождественная репарация" (Лобашев, 1976). В своей гипотезе М. Е. Лобашев следовал концепции паранекроза, разработанной Д. Н. Насоновым и В. Я. Александровым и установившими закономерности ответа клетки на повреждения (Александров, 1985).

Действительно, определяющим звеном в возникновении генетических изменений и в триаде матричных, и в триаде генетических процессов является феномен репарации. Уже к началу 70-х годов стало ясно, что *"высокая стабильность ДНК в клетке не является имманентным свойством самих молекул ДНК, а поддерживается особой ферментативной системой, находящейся, в свою очередь, под генетическим контролем"* (Захаров, 1976).

Представим на миг, что репарации нет. В. А. Кордюм (1993) суммировал оценки потенциального давления мутаций и эффективности репараций для генома человека. В клетках млекопитающих каждый час происходит не менее 5000 спонтанных повреждений ДНК или 120 000 повреждений генома в сутки. Из расчета на один ген и одно клеточное деление, из 252 потенциальных повреждений ДНК лишь одно реализуется в виде изменения. Это дает эффективность репарации 0,996!

Процессы репарации разнообразны, они сочетают специфичные и неспецифичные ответы (Корогодин, 1985). Особенно удивительна система быстрого реагирования, так называемый SOS-ответ, когда после самых разных повреждений клетки, вызывающих появление однонитевых разрывов ДНК, происходит одновременная дерепрессия около 15 белков, участвующих в процессах репарации. Об этом упоминалось ранее, но отметим основные звенья удивительной системы. Ключевыми являются два гена *recA* и *lexA*, которые эпигенетически негативно регулируют друг друга на уровне взаимодействий ДНК — белок и белок-белок. RecA, будучи активирован в ответ на повреждения, расщепляет белок LexA, который в остальное время (когда повреждений нет) подавляет транскрипцию гена *recA*.

Продукт структурного гена *lexA*, белок-димер, тормозит уровень собственной транскрипции. В терминах динамической наследственности *lexA* представляет собой однокомпонентный эпиген с отрицательной обратной связью. LexA белок является негативным транскрипционным регулятором для примерно 15 генов, участвующих в разных формах репарации ДНК, и в их числе ген *recA* — ведущий в SOS-ответе.

Белок RecA многофункционален: в норме он вовлечен в рекомбинацию молекул ДНК и в то же время является сигнальным геном для запуска SOS-систем. При появлении повреждений в ДНК (однонитевые разрывы) ген *recA* меняет свою конформацию, приобретая свойства фермента-протеазы. Он расщепляет димеры белка LexA, в результате чего этот белок утрачивает свои репрессорные функции. Таким образом, меняя свою конформацию при повреждении и превращаясь в протеазу, RecA — белок снимает тормоз, налагаемый LexA белком, со считывания своей мРНК. Интенсивность синтеза RecA при стрессовом воздействии возрастает в среднем в 50 раз. При устранении повреждения SOS-ответ останавливается.

Когда знакомишься с системой SOS-ответа бактериальной клетки на вызов среды, то становится очевидной правота одного из основных тезисов современного французского эволюциониста П. Грасси (P. Grasse), что *"жизнь — значит реагировать, а отнюдь не быть жертвой"* (цит. по Чайковский, 1991, с. 163). Клетка обладает не только запрограммированными в ее геноме ответами на стресс, вроде SOS-реакций или генов теплового шока, но способна к генетическому поиску путем активации ранее молчащих мобильных генетических элементов, понижения информационных барьеров для проникновения в клетку и рекомбинационной интеграции чужеродной ДНК, а также запуска других систем непредсказуемой реорганизации генома в поисках ответа на стрессовый вызов среды (Корогодин, 1986). Поисковые функции генетической системы в условиях геномного стресса — важная тема в Нобелевской лекции Б. МакКлинток (McClintock, 1984).

Рассмотрим теперь вкратце связь мутаций и рекомбинацией. С середины 70-х годов стала выявляться существенная эволюционная роль "ошибок рекомбинации" как поставщика наследственных изменений, гораздо более мощного, чем ошибки редупликации. Теперь очевидно, что генетическая рекомбинация *"во всем многообразии ее форм и механизмов является главным фактором непостоянства генома, основой большинства его изменений, которые служат материалом для отбора, для микро- и макроэволюции. Именно рекомбинационные события приводят к возникновению или получению извне качественно новых генов, о которых до этого вид не мог даже мечтать"* (Хесин, 1984, с. 294).

На молекулярном уровне различают три вида рекомбинации: общую, сайт-специфичную и репликативную. Для первой или "законной", регулярной рекомбинации (кроссинговер) необходимы длинные районы гомологии ДНК. Она осуществляется "врожденными" клеточными системами при конъюгации у бактерий и при мейозе у эукариот. И рекомбинационный акт, и репарация включают разрывы в цепи ДНК, их сшивку и восстановление. Сайт-специфичная рекомбинация довольствуется короткими, в несколько оснований, участками гомологии, какие, к

примеру, имеют ДНК фага лямбда и хромосомы бактерии. По сходному сценарию происходят включение в геном мобильных генетических элементов и регулярно происходящая в течение онтогенеза соматическая локальная рекомбинация между иммуноглобулиновыми генами, создающая их поразительное разнообразие.

Ошибки гомологичной рекомбинации можно рассматривать как закономерные последствия не точковой, а линейно протяженной структуры генов. Возникает своеобразная дилемма: "Вообще можно говорить, что митотические рекомбинации являются своеобразным типом мутагенеза или, наоборот, что некоторые виды мутагенеза (хромосомные aberrации) являются результатом "ошибок" митотических рекомбинаций" (Хесин, 1984, с. 310).

Расширились и рамки понятия "соматические мутации", под которыми теперь подразумеваются "любые наследуемые в клеточных поколениях изменения нуклеотидной последовательности, числа или топографии генов и регуляторных участков ДНК: точковые и другие микроизменения, мультипликация генов, разные хромосомные aberrации, включая нехватки, транслокации генов, перемещения к ним подвижных элементов, изменения числа хромосом и т. д." (Хесин., 1984, с. 279).

Если перемещения мобильных элементов или рекомбинация участков запрограммированы в онтогенезе, опять возникает трудность классификации таких наследственных изменений. Трансформацию пола у дрожжей долго считали мутационным событием, но оказалось, что на определенной стадии развития аскоспор она происходит с вероятностью, близкой к 1, в результате сайт-специфичной рекомбинации (Инге-Вечтомов С. Г, 1982).

Ошибки гомологичной рекомбинации приводят к дупликации сегментов ДНК. А. С. Серебровский в 1938 г. впервые выдвинул идею, что возникновение новых генов может быть основано на их дупликации и последующей дивергенции с утратой "дуплетных" (общих с гомологом) функций. Теперь очевидно, что дупликация генов, их организация в мультигенные семейства разной структуры — одна из характерных черт организации генома эукариот.

В мультигенные семейства организованы основные жизненно важные гены или "гены домашнего хозяйства" — локусы, контролирующие белки рибосом — клеточных органелл, где происходит синтез белка, локусы, кодирующие гистоновые гены, транспортные РНК. При этом блоки могут быть организованы из тандемно повторенных генных копий, скоплений копий, разделенных промежуточной ДНК (спейсерами) и из разбросанных по геному копий (как в случае транспортной РНК).

Стоит только образовать тандемной копии гена, как этот тандем, словно участок кристаллизации, закономерно ведет к процессу дальнейшего умножения копий. Число копий в тандеме или семействе — видовой признак. Видовые ограничители числа копий еще предстоит познать.

Существует механизм закономерного образования копий за счет действия ревертазы, когда с мРНК гена образуется его ДНК — копия, которая рекомбинационно интегрируется в разные места генома, образуя "псевдоген", неспособный к транскрипции. Около 10% генов Генома имеют варианты псевдогенов, создавая своеобразный эволюционный потенциал.

Транспозоны и вирусы, способные интегрироваться в геном эукариот, создают множество гомологичных участков в удаленных по разным хромосомам точках. По ним происходят рекомбинационные события. Закономерные рекомбинационные перемещения участков ДНК лежат в основе колоссального разнообразия клеточных клонов В-лимфоцитов — продуцентов специфических антител. После того, как такое разнообразие создано, включается селективный механизм размножения определенного клона, обеспечивающего защитную реакцию по отношению к данному антигену (Хесин, 1984).

Эти несколько примеров показывают, что рекомбинацию ни в коем случае нельзя сводить к перетасовке уже существующих генов, как в колоде карт. Рекомбинация — мощный источник новообразований внутри имеющихся генов, источник создания новых генных конструктов, способ репарации и механизм включения новых генетических элементов и обеспечения потока генов между клетками одного вида и генными системами разных видов. Если продолжить аналогию с колодой карт, то в результате рекомбинации происходит не только перетасовка, но изменяется их число, появляются "дама — валеты" или "дама — короли", "двойные тузы" или "тройка — семерка — туз" в одной карте, причем разных мастей, и прочие труднообразимые новации. По такому сценарию, полагают, возникли белки с множественными функциональными сайтами, новые системы генного регулирования.

Впервые пример образования новых необычных генных конструкций в природе с участием мобильных элементов был обнаружен нами при исследовании вспышек мутаций в естественных популяциях дрозофил *D. melanogaster*. Два соседних вполне независимых друг от друга гена *singed* "вильчатые щетинки" и "зачаточные крылья" оказались "сшитыми" друг с другом и попали под контроль мобильного элемента. В результате эти гены стали совместно проявляться и совместно мутировать, так что от двойного нестабильного мутанта при разных перемещениях транспозона возникали нормальные особи и от них вновь двойные мутанты.

В 1978 году инсерционный механизм появления этого двойного "крылощетиноквого" мутанта (модель перспективного монстра по Гольдшмидту) был предсказан на основании генетического анализа (Голубовский, Захаров, 1979; Golubovsky, 1980). 20 лет спустя гипотеза нашла полное молекулярное подтверждение. Обнаружена инсерция транспозона *hobo* в первый интрон гена *singed* и вызванные этим транспозоном внутрилокусные перестройки при переходах норма — двойной мутант — норма и т. д. (O'Hare, et al., 1998).

Все белки ферменты, с которыми работают генные инженеры — рестриктазы, лигазы, полимеразы, эндо- и экзонуклеазы и прочие — все до одного выделены из живых организмов. Все это созданные самой природой инструменты для перестроек генома, перетасовок генов, собирания модулей и создания новых генных конструкций. Полностью оправдалось предвидение МакКлинтока, что клетки имеют системы для реорганизации своего генома в ответ на стрессовые условия, вызов среды (McClintock, 1978, 1984). В продолжение этой идеи, совокупность клеточных механизмов структурно-функциональной реорганизации генома было предложено

удачно именовать как "natural genetic engineering" — или *природная генетическая инженерия* (Shapiro J., 1992, 1995). Возможно, отдельные звенья этих запрограммированных геномных ответов на стресс перекрываются с теми, которые активируются при SOS-ответе или тепловом шоке. Конкретные примеры действия таких механизмов у прокариот и эукариот собраны в специальном томе статей, написанных крупными современными генетиками к 90-летию Б. МакКлинток (The Dynamic genome..., 1991).

5.1.2. Адаптивные преобразования генома в ответ на вызов среды

В теории эволюции и в генетике всегда была дискуссионной проблема, связан ли тип возникающих наследственных изменений с направлением отбора. Согласно традиционным представлениям СТЭ, наследственные изменения происходят в разных направлениях, и лишь затем подхватываются отбором порознь или в комбинациях. К этим вопросам примыкает и старая проблема о наследовании приобретенных признаков.

До конца 80-х годов считалось, что генетики Лурия и Дельбрюк, ставшие впоследствии нобелевскими лауреатами, на основе так называемого флюктуационного теста, сделали решающий или круциальный эксперимент, *experimentum crucis*, в этой области. Они изучали мутации устойчивости бактерий к фагу лямбда и показали, что мутации устойчивости к смертельному фагу-пожирателю бактерий возникают спонтанно и с определенной частотой, независимо от контакта с фагом, и лишь затем селекционируются. Особенно наглядным и убедительным оказался метод реплик, изобретенный супругами Ледерберг, когда с помощью бархатной материи получали точные копии — отпечатки опытного посева бактерий на чашке Петри. Оказалось, что, расположение устойчивых к фагу колоний было одинаковым как на чашках, где высевался фаг, так и на свободных от него чашках-копиях. Такой же результат был получен при поиске ауксотрофных (дефектных по какому-либо метаболиту) мутантов.

Эти эксперименты дали повод полагать, что бактериология перестала быть "последним оплотом ламаркизма" и что во всех остальных случаях у других организмов отбор также не приводит к появлению адаптивных наследственных изменений, а лишь селекционирует их. Опыты казались необычайно убедительными и наглядными. Говоря юридически, это была правда, но не полная. Ирония судьбы состояла в том, что авторам повезло. Они работали с фагом T1, который является вирулентным и не обладает способностью к лизогении, т. е. способностью внедряться в хромосому бактерии-хозяина и делать эту бактерию и всю дочернюю колонию устойчивой к заражению. Если бы С. Лурия и М. Дельбрюк работали с умеренным фагом лямбда, то они вынуждены были бы сделать вывод, что бактерии приобретают устойчивость к фагу именно после контакта с ним. Отчасти по этой причине авторы американской школы генетиков скептически встретили теорию лизогении, сформулированную Андрэ Львовым в 1953 году (Стент, Кэлинджер, 1981, с. 143).

Открытия в области подвижной генетики показали, что клетка как целостная система способна адаптивно перестраивать свой геном в процессе отбора. Она способна ответить на вызов среды активным генетическим поиском, а не пассивно ждать случайного возникновения мутации, которая будет угодна отбирающей среде. Понятием **генетический поиск** было предложено "называть те чрезвычайные режимы работы генетической системы, когда в ней изготавливаются новые тексты ДНК" (Чайковский, 1991, с. 96). Это понятие исходит из целостных свойств клетки, ее реакцией на стресс. Поиск может включать не только создание новых текстов, но 1) изменение в количественном составе и топографии элементов ОК и ФК и 2) создание новых наследуемых эпигенных систем регуляции. Именно так можно, к примеру, трактовать данные по возникновению устойчивости клеток и организмов к ядам и агентам-цитостатикам, блокирующим клеточное деление, за счет умножения или амплификации соответствующих генов устойчивости.

Некоторые общие принципы амплификационной перестройки генома при селекции на устойчивость таковы (Восток, Тайлер-Смит, 1986; Хесин, 1984):

- а) возникновение устойчивости связано с умножением числа копий или амплификацией специфического гена — устойчивости;
- б) ген устойчивости амплифицируется не один, а в составе прилегающих сегментов хромосомы разного размера, до нескольких миллионов оснований ДНК; такого рода сегмент называют *ампликон* (King, Stansfield, 1997).
- в) амплифицированные сегменты (ампликоны) принимают разные структурные воплощения, когда в исходной хромосоме возникают гомогенно-окрашенные добавочные участки, до мини-хромосом и внеядерных цитоплазматических плазмид;
- г) внеядерные амплифицированные фрагменты способны вторично встраиваться в исходную или другие хромосомы.

Принципиальная схема событий, происходящих при этом в случае амплификации, показана на рис. 5, где в обобщенной форме показаны результаты отбора у одноклеточного паразитического жгутиконосца *Leichmata tropica* на устойчивость к метатрексату, препарату-цитостатику (Coderre, et al., 1983). Этот ингибитор клеточного деления широко применяется в медицине для остановки роста злокачественных клеток. Ген дигидрофолатредуктазы (ДГФР) инактивирует метатрексат. В случае амплификации гена ДГФР повышение устойчивости происходит за счет адаптивного преобразования генома и непосредственно связано с селективным агентом.

Отметим ряд принципиальных моментов феномена амплификации, установленных в опытах с одноклеточным жгутиконосцем лейшманией (работа проводилась в Стэнфордском университете в США, в лаборатории R. T. Schimke, открывшем адаптивную селективную амплификацию). Итоги опытов схематически показаны на рис. 5:

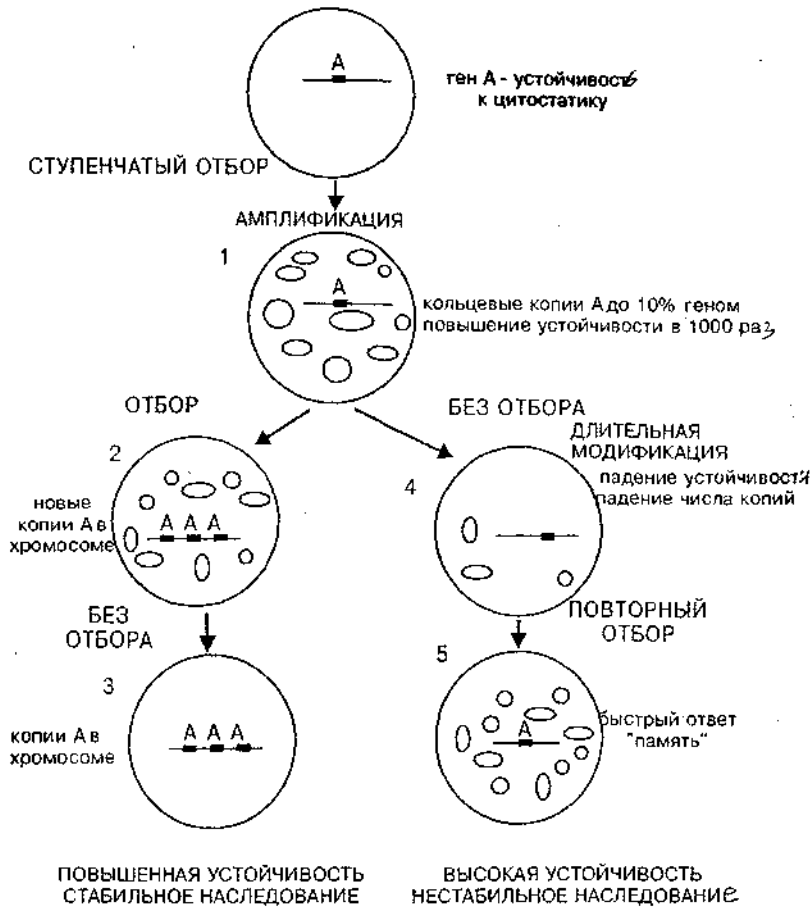


Рис. 5. Неканонические наследственные изменения, связанные с амплификацией генов под действием отбора к цитостатикам.

1). Устойчивость клеток к яду или цитостатику возрастает ступенчато и при этом пропорционально увеличивается доля клеток, имеющих ампликоны с геном устойчивости. Когда устойчивость к метатрексату у лейшмании повысилась в 1000 раз, амплифицированные внехромосомные сегменты составили до 10% ДНК в клетке. Этот феномен можно трактовать как образование пула факультативных элементов из начального облигатного или переход ОК — ФК. Произошла адаптивная перестройка генома в ходе отбора.

2). Если отбор продолжается достаточно долго, то часть амплифицированных в цитоплазме копий встраивается в исходную хромосому и после прекращения отбора достигается стабильный повышенный уровень устойчивости.

3). После удаления из среды ингибитора деления клеток число умноженных копий экстрахромосомных сегментов в ряду поколений постепенно снижается и одновременно падает устойчивость. Такое постепенное изменение выражения признаков в ряду поколений в сторону нормы по существу есть феномен длительной модификации.

4). При повторном отборе часть сохранившихся экстрахромосомных копий обеспечивает быструю автономную репликацию, и устойчивость достигается гораздо быстрее, чем в начале опыта. Возникает своеобразная ампликонная клеточная память о прошедшем отборе.

Таким образом, в этом случае адаптация основана на реорганизации генома в ходе отбора. Ситуация и вывод принципиально иные, чем в случае классических опытов С. Лурия и М. Дельбрюка, где геном клеток до отбора к летальному фагу и после отбора не отличался. В данном случае происходит совсем иное. Сначала за счет факультативной репликации появляется множество линейных и кольцевых дополнительных экстрахромосомных ампликонов, включающих ген устойчивости. Затем с помощью "незаконной" рекомбинации происходит умножение копий данного гена в хромосоме.

Если мысленно применить к процедуре метод реплик, то оказывается, во-первых, что именно *контакт с селективным фактором привел к преобразованию генома и характер этого преобразования коррелирован с интенсивностью и направлением отбора*. Во-вторых, дочерние клетки устойчивых клонов отличаются от исходных и друг друга в разных поколениях отбора по соотношению облигатных и факультативных элементов генома (Corderre, et al, 1983). С точки зрения эволюции генома, важно, что дублированные гены устойчивости "расселяются" по геному, оказываясь при этом в соседстве с другими генами и подпадая под разные системы регуляции (Босток, Тайлер-Смит К., 1986).

5.1.3. Дискуссия об адаптивных или отбор-зависимых мутациях

Уже упоминалось, что С. Лурия и М. Дельбрюку "повезло", что они работали с нелизогенным фагом Т1, который во всех случаях не оставляет бактерии выбора: либо выжить, либо умереть. Все или ничего. Но это счастливое везение оказалось и слабостью. Ибо в условиях, близких к паранекротическим, например, при метаболическом голоде, когда есть возможность выживания, характер возникновения мутаций оказался иной.

В 1988 г. в журнале "Nature" была опубликована статья Дж. Кэйрнса с соавт. о возникновении отбор-зависимых "направленных мутаций" у бактерии *E. coli* (Cairns, Overbaugh, Miller, 1988; Cairns, 1988). Брали бактерии, несущие мутации в гене *lacZ* лактозного оперона, неспособные расщеплять дисахарид лактозу. Но эти мутанты могли делиться на среде с глюкозой, откуда их через 1–2 дня роста переносили на селективную среду, где был только один источник углеводов — лактоза. Отобрав сперва *lac-плюс* реверсов, которые, как и ожидалось, возникли еще в ходе "глюкозных" делений, не растущие клетки оставляли в условиях углеводного голодания. Сначала мутанты отмирали. Но спустя неделю и более наблюдался новый рост за счет вспышки реверсий именно в гене *lacZ*. Как будто клетки в условиях жесткого стресса не делясь(!), вели генетический поиск и адаптивно меняли свой геном.

Вслед за тем появилась серия работ Барри Холла (Hall, 1990, 1992) на другой генетической системе. Бактерии, мутантные по гену утилизации триптофана, помещались на среду, лишенную триптофана, и оценивалась частота реверсий к норме. Частота реверсий повышалась именно в условиях триптофанового голодания, т. е. когда реверсии были адаптивными, нежели при выращивании бактерий на полной среде, когда реверсии были нейтральны. Не сами условия голодания были причиной этого феномена, ибо на среде с голоданием по цистеину частота реверсий к *trp*⁺ не отличалась от нормы.

В следующей серии опытов Б. Холл взял уже двойных ауксотрофных по триптофану мутантов, несущих одновременно мутации в генах *trpA* и *trpB*, и вновь поместил бактерии на среду, лишенную триптофана. Выжить могли только особи, у которых одновременно возникли реверсии в двух триптофановых генах. И такие особи возникали с частотой в 100 миллионов раз выше, чем ожидалось при простом вероятностном совпадении мутаций в двух генах. Б. Холл предпочел называть этот феномен не "направленные", но "адаптивные мутации". Затем он показал, что адаптивные мутации возникают и у дрожжей, т. е. у эукариот (Hall, 1990; 1991; 1992).

Появились и другие подобные публикации, проанализированные в обзорных статьях (Foster, 1993; Lenski, Mittler, 1993). В случае гистидинового голодания возникновение мутации к *his*⁺ оценивалось четырьмя разными методами и было показано, что именно фактор гистидинового голодания вызывает адаптивные мутации. Причем, такие же реверсии у гистидинового локуса, расположенного на плазмиде, происходили гораздо чаще (Гизатулин, Лезин, Бабынин, 1995). Другой важный факт состоит в том, что в случае дефекта в генах, контролирующих гомологичную рекомбинацию (*recA*, *recB*), или контролирующих перенос плазмид при конъюгации бактерий, феномен адаптивных мутаций не наблюдался.

Появление статей Дж. Кэйрнса и Б. Холла немедленно вызвало бурную дискуссию. И первый резко критический отклик был от молекулярного генетика Ф. Штала с характерным названием "Единогор в саду" (Stahl, 1988). Метафорический намек на воскрешение старых мифов об адаптивности наследственных изменений. Другие мнения участников дискуссии в следующих номерах "Nature" не были столь категоричными. После публикаций Б. Холла, подтвердивших данные Дж. Кэйрнса, Ф. Шталь вскоре значительно смягчил свою позицию, опубликовав вторую заметку "Ревизия единорога" (Stahl, 1992), где, признавал достоверность фактов, но предложил свою гипотезу, не выходящую за привычные рамки.

Определенным итогом первого раунда дискуссии можно считать появление на авансцене дебатов одного из ведущих исследователей в области подвижной генетики Джеймса Шапиро с продолжением метафоры о единороге: "Адаптивные мутации: кто же действительно находится в саду" (Shapiro J., 1995). Дж. Шапиро кратко обсудил две основных идеи. Во-первых, клетка содержит биохимические комплексы или системы "естественной генетической инженерии", которые способны реконструировать геном. Активность этих комплексов, как и любая клеточная функция, может резко меняться в зависимости от физиологии клетки.

Примером зависимости работы генетических систем от цитофизиологии может служить не только система SOS-репарации, но и ответ клеток на тепловой шок. В последнем случае цитофизиологи установили многоступенчатую систему адаптивного ответа, которая включает 1) прямое увеличение клеточной термостабильности (приобретенная толерантность) и 2) изменение белкового синтеза за счет включения белков теплового шока, или стрессовых белков (Александров, 1985; Alexandrov, 1994).

Далее, замечает Дж. Шапиро, мутабельность, или оценка частоты возникновения наследственных изменений всегда оценивается не для одной клетки, а для клеточной популяции. А в клеточной популяции клетки могут обмениваться между собой наследственной информацией. Возможен межклеточный горизонтальный перенос с помощью вирусов или передачи сегментов ДНК, и этот перенос усиливается в стрессовых условиях. Подобная идея уже высказывалась в книге В. А. Кордюма (1982).

Эти два механизма Дж. Шапиро считает достаточными для объяснения феномена адаптивных мутаций и возвращении его в русло обычной молекулярной генетики. Каковы же, на его взгляд, итоги дискуссии? Да, в саду не оказалось мифического единорога с хвостом льва. Однако вместо "слепого часовщика" (метафора Доукинса о механизме эволюции путем слепого естественного отбора) "*мы нашли там генетического инженера с впечатляющим набором замысловатых молекулярных инструментов для реорганизации ДНК-молекулы*" (Shapiro, 1995). Познание работы этих инструментов — дело будущего.

В заметке "Третий путь" Дж. Шапиро (Shapiro, 1997) выступает в роли арбитра в споре последовательных неодарвинистов со сторонниками креационизма. Со стороны первых выступает зоолог и этолог Ричард Доукинз (или Докинз, R. Dawkins), автор известной талантливой книги "Эгоистичный ген", где он называет себя "страстным дарвинистом". Некоторые его подходы и терминология о том, что нетранслируемая ДНК может рассматриваться как своекорыстный паразит, были подхвачены и развиты молекулярными биологами Ф. Криком и Оргелом в гипотезе эгоистичной ДНК (Докинз, 1993, с. 248). Докинз проводит интересные параллели между биологической и культурной эволюцией и вводит, по аналогии с геном удобный эвристичный термин "мим" для обозначения наследуемых единиц культурных стереотипов, а также термин "мимофонд", по аналогии с термином А. С. Серебровского генофондом.

Сделаем отвлечение, чтобы на примере Доукинза еще раз критически проиллюстрировать методологию

сторонников неodarвинизма или СТЭ, которая имплицитно (неявно) доминирует во многих генетико-эволюционных построениях (см. также гл. 2). Для Доукинза нет решительно никаких преград для объяснения любых особенностей морфологии и поведения организмов любого уровня путем селекционно-адаптивного дарвиновского толкования. Так, в главе о половом отборе он делает попытку ответить на вопрос, почему человек утратил приапозу кость или бакулум, "ведь у многих млекопитающих в пенисе и в самом деле имеется бакулум — кость, придающая ему жесткость и помогающая поддерживать эрекцию,... она есть даже у ближайших родичей человека — шимпанзе, хотя она у них очень мала". Вот объяснительная гипотеза Доукинза: "Совершенство под действием естественного отбора свои диагностические способности, самки могут собирать по крупницам всевозможные данные о состоянии здоровья самца и судят о его способности справляться со стрессовыми ситуациями по напряженности и положению пениса. Однако, наличие кости помешало бы этому! Не нужно быть особенно сильным или выносливым, чтобы иметь кость в пенисе; это доступно всякому. Таким образом, селективное давление со стороны женщин привело к утрате мужчинами бакулума, потому что только по-настоящему здоровые мужчины способны на действительно стойкую эрекцию, позволяющую женщинам поставить без помех правильный диагноз".

Орехи подобного рода чисто селекционистского толкования состоят в том, что гипотезы изобретаются "пост-фактум" и по всякому случаю новые, исходя из убежденной веры во всемогущество отбора и адаптивности любых различий между видами. Ведь если бы у мужчин сохранилась приапоза кость, Доукинз столь же остроумно на основе селектогенеза истолковал нам, почему это так и есть.

Дж. Шапиро в своем комментарии замечает, что уже на уровне клетки за последние десятилетия была открыта такая "непредвиденная сфера сложности и координации, которая более совместима с компьютерной технологией, нежели с механизированным подходом, доминировавшим во время создания неodarвинистского современного синтеза. Можно назвать, по крайней мере, четыре группы открытий, изменивших понимание клеточных биологических процессов" (Shapiro, 1997). Они обсуждаются или упоминаются в разных главах этой книги, но имеет смысл суммировать их здесь.

1. *Организация генома.* Генетические локусы у эукариот устроены по модульному принципу, представляя собой конструкторы из регуляторных и кодирующих модулей, общих для всего генома; это дает возможность быстрой сборки новых конструкторов и создает мощные возможности регуляции генных ансамблей. Локусы организованы в иерархические сети, во главе с главным геном-переключателем (как в случае регуляции пола или развития глаза), причем многие из соподчиненных генов интегрированы в разные сети, они функционируют в разные периоды развития и влияют на множество признаков фенотипа. Селектогенные истолкования вплоть до 70-х годов в терминах случайных мутаций и "слепого естественного отбора" (терминология Доукинза), не приемлемы более, ибо молекулярные основы клеточной генетической изменчивости совсем иные.

2. *Репаративные возможности клетки.* В клетке есть эшелонированная система репараций на уровне репликации, транскрипции и трансляции (разделы 4.3 и 5.1). Клетки вовсе не пассивные жертвы случайных физико-химических воздействий.

3. *Мобильные генетические элементы и природная генетическая инженерия* (см. разделы 4–5, 4.7). Работа иммунной системы построена на непрерывном конструировании новых вариантов молекул иммуноглобулинов на основе действия природных биотехнологических систем (нуклеазы, лигазы, обратные транскриптазы, полимеразы и т. д.). Эти же системы используют мобильные элементы для создания новых наследуемых конструкторов. При этом генетические изменения могут быть массовыми и упорядоченными. Открытие того, что реорганизация генома есть один из основных биологических процессов уходит корнями в пионерские работы Барбары Маклинток, выполненные на кукурузе с конца 40-х до 60-х годов. Именно она, подчеркивает Дж. Шапиро, впервые связала эти генетические события с регуляцией экспрессии генов в разных онтогенетических программах у растений. Теперь мы можем оценить ее выдающуюся мудрость и предвидение, ибо подобно всем клеточным функциям, природные генно-инженерные системы регулируются системами с обратной связью, они до поры до времени пребывают в неактивном состоянии, но приводятся в действие в ключевые периоды или во время стресса.

4. *Клеточный информационный процессинг.* Возможно, одно из самых важных непредвиденных открытий в области биологии клетки состоит в том, что клетка непрерывно собирает и анализирует информацию о ее внутреннем состоянии и внешней среде, принимая решение о росте, движении и дифференциации. Особенно показательны механизмы контроля клеточного деления, что лежит в основе роста и развития. Процесс митоза универсален у высших организмов и включает три последовательных этапа: G1 (подготовка к делению), S-фаза, репликация хромосом и G2, завершение деления клетки. Анализ генного контроля этих фаз привел к открытию особых контрольных точек или *check points*, в которых клетка проверяет, произошла ли репарация нарушений в структуре ДНК на предыдущем этапе или нет. До тех пор, пока не будут исправлены все неточности или неисправности одного этапа, последующий этап не запускается. Если же ошибки не удалось исправить, то делается другой выбор: запускается генетически запрограммированная система клеточной смерти или *апоптоза* (Murphy, Hunt 1993). Клетка действует целенаправленно, подобно компьютеру, когда при его запуске шаг за шагом проверяется нормальная работа основных программ, и в случае неисправности работа компьютера останавливается.

5.2. Ревизия проблемы наследования приобретенных признаков

"История биологии не знает более выразительного примера многовекового обсуждения проблемы, чем дискуссия о наследовании или о ненаследовании приобретенных признаков", — эти слова стоят в начале обстоятельной сводки Л. Я. Бляхера (1971), посвященной данной проблеме. В истории науки, пожалуй, можно вспомнить аналогичную ситуацию с попытками превращения химических элементов. Алхимики на протяжении

нескольких веков верили в эту возможность, затем химия утвердилась в постулате неизменности химических элементов.

Во времена Линнея считали неизменными виды. В такой же степени Д. И. Менделеев отказывался верить в возможность превращения элементов, хотя в пользу этого появились первые факты. Ныне в атомной физике и химии исследования по превращению элементов и анализ их эволюции — классические проблемы. Кто же оказался прав в многовековом споре? Можно сказать, что на уровне химических взаимодействий действительно не происходит превращения элементов, а на атомном уровне — оно правило.

Напрашивается аналогия и с проблемой наследования приобретенных признаков. Если вновь возникающие наследственные изменения сводить только к мутациям, вызванным изменениями ДНК, тогда проблему можно считать "закрытой" (Берг Р. Л., 1993, с. 259).

И тем не менее, проблема должна быть пересмотрена, ибо генетическая информация, как было показано выше, записана не только в хромосомной ДНК. Существуют не связанные с текстом ДНК наднуклеиновые, динамические способы кодирования, хранения и передачи информации. Геном надо рассматривать как популяцию облигатных и факультативных ДНК и РНК-носителей. Помимо мутационной формы наследственных изменений есть вариационная, связанная с факультативными элементами, и эпигенетическая.

Поэтому следует считать вполне закономерным, что вышедший в конце 1991 г. международный ежегодник по генетике открывается статьей Отто Ландмана "Наследование приобретенных признаков" (Landman, 1991), посвященной памяти Трэси Соннеборна (Т. Sonneborn). Посвящение не случайно. С именем Т. Соннеборна связан расцвет генетики простейших и серия открытий, не укладывающихся в рамки хромосомной теории наследственности. Среди них открытие и изучение у парамеций цитоплазматических киллер-факторов, немэнделевской генетики типов спаривания и поверхностных антигенов, кортикальной наследственности (Beale, 1982).

О. Е. Ландман проанализировал 30 самых распространенных учебников по генетике, опубликованных после 1962 г., т. е. за 30-летний период, и только в 9 из них нашел упоминание о наследовании приобретенных признаков (сокращенно НПП). Как одно из типичных, О. Е. Ландман цитирует высказывание эволюциониста-ботаника Г. Л. Стеббинса из статьи 1982 г.: "Гипотеза Ламарка о наследовании приобретенных признаков была отвергнута, ибо не существует и нельзя вообразить никаких молекулярных механизмов, которые сделали бы такое наследование возможным". В спокойной манере Ландман суммирует уже давно полученные в генетике факты, показывая, что *"наследование признаков вполне совместимо с современной концепцией молекулярной генетики"* (Landman, 1991).

Прежде всего каковы операциональные рамки явления, о каких признаках идет речь? Согласно Л. Бляхеру (1971) "приобретенными признаками следует называть такие изменения организма, которые появились у него на каком-то этапе его индивидуального развития под влиянием измененных условий существования, действовавших непосредственно или посредством измененной функции".

Это определение следует дополнить указанием на то, что после применения воздействия и возврата в первоначальные условия среды, все или большая часть организмов (или культуры клеток) проявляют новые признаки и передают их следующему поколению. Это важное дополнение, имеющееся у О. Ландмана, позволяет не включать в рамки НПП феномен ферментной индукции у микроорганизмов, блестяще истолкованный Ф. Жакобом и Ж. Моно в рамках концепции оперона и генетической регуляции (Jacob, Monod, 1961).

В последнем случае ситуация такова. В ответ, например, на добавление лактозы индуцируется новый признак — появляется фермент галактозидаза, а когда лактозу убирают, новый признак — индуцированный фермент — исчезает. Этот адаптивный процесс следует отнести к рамкам онтогенетической регуляции генов. Ж. Моно назвал его ферментативной индукцией. О. Ландман детально рассматривает около 10 экспериментальных систем, где экспериментально установлен феномен наследования приобретенных признаков. Четыре разных механизма приводят к НПП:

- 1) кортикальная наследственность у инфузорий;
- 2) наследование альтернативных состояний гена без изменений ДНК, т. е. на эпигенетическом уровне;
- 3) наследование ДНК — модификаций, т. е. клонально передаваемых изменений в метилировании ДНК;
- 4) индуцированная утрата либо приобретение "несущественных" носителей нуклеиновых кислот, т. е. в рамках принятой здесь концептуальной схемы, изменений, связанных с факультативными элементами генотипа.

Статья О. Ландмана делает нас как бы свидетелями, соучастниками смены постулата в генетике, казавшегося неколебимым, как скала. Статья написана спокойно, без ажиотажа и новых сногшибательных фактов. Просто факты и данные, полученные еще 40 лет назад, а также сравнительно недавно, сводятся в систему и им дается ясное толкование на основе определенных молекулярно-цитологических механизмов. Вспоминается высказывание У. Теккерея: *"От писателя более всего требуется проявить двоякого рода способности: представить новые вещи как хорошо знакомые, а всем известное изобразить как нечто новое"*.

5.2.1. Факультативные элементы и наследование приобретенных признаков

Первый пример связан с поведением вируса "сигма", второй с мобильными элементами типа "I", ответственными за "I-R"-систему гибридного дисгенеза.

Исследования взаимодействия факультативного элемента — вируса "сигма" с геномом дрозофилы были начаты более 50 лет назад. Еще в 1937 г. французский генетик Ф. Леритье обнаружил мутацию мух, вызывающую их гибель в атмосфере CO₂. Мутация наследовалась не по Менделю, а причудливым образом: через цитоплазму, но не только по материнской линии. В небольшом проценте наблюдалась регулярная передача чувствительности и через самцов. Чувствительность можно было передать и путем инъекции гемолимфы. В этих случаях признак

наследовался не устойчиво, не стабильно. Во время второй мировой войны исследования прекратились и линия была утрачена. Эту утрату Ф. Леритье горько переживал, и сравнивал даже впоследствии с утратой счастья. Но затем нашли, что одна отводка была послана в США, и исследования были возобновлены. К большому удивлению вскоре выяснилось, что в природных популяциях частота встречаемости носителей этого признака составляет 20–50%.

Чувствительность к углекислому газу оказалась связана с размножением в половых и соматических клетках РНК-содержащего пулевидного рабдовируса "сигма", сходного по фенотипу и ряду свойств с вирусом бешенства у млекопитающих. Оогонии у самок стабилизированной линии содержат 10–40 вирусных частиц, а зрелые ооциты до 1–10 млн. частиц (Bran, Plus, 1980).

Вирус "сигма" — типичный факультативный элемент. Мутации вирусного генома приводят к сложным формам поведения этой двухвидовой системы. Найдены случаи вирусносительства, при которых дрозофилы остаются устойчивы к CO₂, но вместе с тем иммунны к заражению другими штаммами вируса. Эта ситуация вполне сравнима с состоянием профага у бактерий. Локализованные в разных хромосомах дрозофил мутации типа *ref* резко ограничивают размножение вирусов и делают мух устойчивыми к заражению. Однако у вируса найдены варианты, которые размножаются независимо от действия *ref*-генов. При некоторых мутациях скорость репликации вируса возрастает, и вирус (и соответственно, признак чувствительности к CO₂) начинает устойчиво передаваться не только по материнской линии, но и через самцов.

Взаимоотношения генома дрозофилы и размножающегося в его цитоплазме вируса подчиняются правилам внутриклеточной популяционной генетики (рис. 6). Воздействия в ходе онтогенеза способны произвести внутриклеточный отбор, вызвать сдвиг в соотношении ОК : ФК, а на уровне фенотипа — изменение наследственного признака.

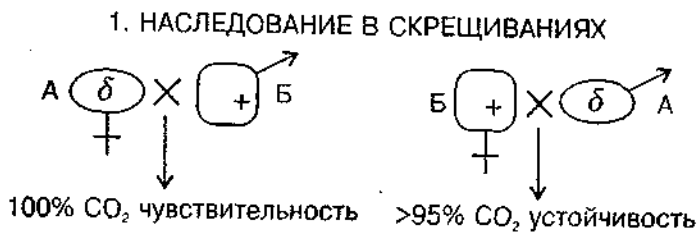
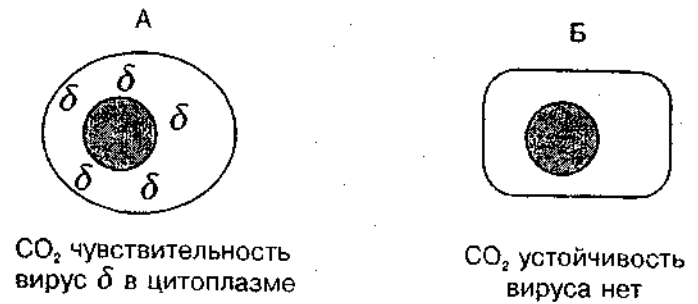
Повышенная температура блокирует репликацию вирусных частиц. Если содержать самок и самцов в период гаметогенеза несколько дней при температуре 30° С, то потомство от таких подвергшихся тепловой обработке мух будет свободно от вируса и устойчиво к CO₂. Очевиден вывод: приобретенный в ходе индивидуального развития признак устойчивости наследуется в ряду поколений (Brun, Plus, 1980; Голубовский, 1985, с. 328; Landman, 1991). Многие аспекты поведения системы рабдовирус "сигма" — генотип дрозофилы еще мало исследованы. Например, найдено, что присутствие вируса влияет не только на чувствительность к CO₂, но и на темп мутирования, скорость развития и т. д.

Данная ситуация — лишь один из ярких примеров того, какие сложные морфофизиологические изменения генотипа могут быть вызваны факультативными ДНК и реплицирующимися РНК-носителями. Р. Б. Хесин (1984, с. 224) считал возможным вернуться к *высказанной в середине 40-х годов мысли К. Дарлингтона о том, что "строгое разграничение между плазмагеном и вирусом представляется несущественным. Высокая частота мутаций плазмагена и вируса, отягчающаяся быстротой их отбора, при ядерном контроле обоих дает почти ламаркистскую окраску их адаптации"*.

Можно сформулировать общий принцип: наследование приобретенных признаков наблюдается в тех случаях, когда некий фенотипический признак зависит от числа или топографии факультативных элементов.

Ситуация с вирусом "сигма" не единична. Французские генетики исследовали факторы стерильности самок, связанные с поведением мобильных элементов типа "I". Наследование этого признака определяется сложными ядерно-цитоплазматическими взаимодействиями. Если в отцовских хромосомах локализованы активные I-элементы, то на фоне R-цитоплазмы они начинают активироваться, претерпевают множественные транспозиции и в результате вызывают резкие нарушения онтогенеза в потомстве самок с чувствительной цитоплазмой. Такие самки откладывают яйца, но часть эмбрионов не развивается ввиду гибели на ранней стадии дробления еще до образования бластодермы. Линии, выделенные из природных популяций, отличаются по силе действия I-факторов и степени реактивности (или чувствительности) цитоплазмы.

Наследуемые свойства данной линии количественно характеризует процент погибающих эмбрионов и процент самок, проявляющих стерильность. Эти фенотипические показатели могут быть изменены внешним воздействием. Возраст исходных родительских самок, а также воздействие на них повышенной температуры отражается не только на их собственной плодовитости, но и на плодовитости потомства. Вызванные условиями среды изменения реактивности цитоплазмы поддерживаются длительное время на протяжении многих клеточных поколений. *"Самое замечательное, что эти изменения реактивности цитоплазмы под влиянием негенетических факторов наследуются: наблюдается наследование "благоприобретенных" признаков"* (Хесин, 1984, с. 176).



2. НАСЛЕДОВАНИЕ "ПРИБРЕТЕННОГО" ПРИЗНАКА

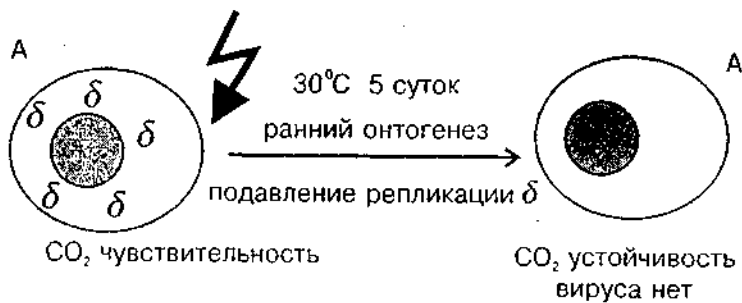


Рис. 6. Менделеевское наследование признака, который зависит от популяции факультативных элементов генома. Признак CO_2 — чувствительности вызван присутствием в цитоплазме популяции рабдовируса "сигма". Наследование цитоплазматическое. В случае температурного шока на ранних стадиях развития размножение вируса блокируется и выросшие особи становятся устойчивыми к вирусу ("наследование приобретенных признаков").

5.2.2. Передача в ряду поколений эпигенетических изменений. Опыты П. Г. Светлова

Стойкое наследование свойств цитоплазмы приводит к важному выводу в теории онтогенеза: индивидуальное развитие организма начинается по существу не с момента оплодотворения яйцеклетки и образования зиготы, а включает в себя весь овогенез у самок предшествующего поколения (Хесин, 1984, с. 219). Что значит этот вывод применительно к человеку? Овогенез начинается на стадии 2—3 месячного эмбриона, а заканчивается через 14—15 лет с началом полового созревания. А женский мейоз заканчивается лишь только после оплодотворения. Таким образом, наследственные признаки детей могут зависеть от условий, в которых происходил овогенез у их бабушек!

Именно такого рода факты были установлены П. Г. Светловым на мышах и дрозофиле (о них кратко упоминалось в конце раздела 4.6). Сравнивалась экспрессия мутантного признака в потомстве двух линий мышей, гетерозиготных по рецессивной мутации микрофтальмии: а) гетерозигот "+", у которых матери были мутантные, а отцы нормальные и б) гетерозигот "+", у которых матери были нормальные, а отцы мутантные. Потомство, у которого бабушки были мутантные, отличалось более сильным выражением мутантного признака. П. Г. Светлов дал этому странному факту четкое объяснение: женские гаметы гетерозиготных самок находились еще в теле своих мутантных матерей и испытывали с их стороны мутантное влияние, которое выразилось в усилении мутации у внуков. Процесс подготовки к первому делению созревания ооцитов у млекопитающих начинается в гонадах плодов, и в этот период женские гаметы очень чувствительны к внешнему воздействию.

Можно подобрать воздействие, которое улучшит "плохой" наследственный признак. Так, П. Г. Светлов показал, что кратковременное (20 мин.) прогревание тела 8-дневного мышонка самки, вызывает какие-то стойкие изменения ооцитов, которые ослабляют действие вредной мутации у внуков! "Передача улучшения развития глаз, наблюдаемая в опытах с нагреванием, может быть объяснена только передачей свойств, приобретенных ооцитами нагретых самок по наследству" (Светлов, 1966). Такого рода наследственные изменения Светлов предложил назвать *парагенетическими*, считая, что термин "эпигенетический" занят противоположением "эпигенез — преформация". Термин парагенетические изменения иногда употребляют для общего обозначения тех случаев, когда в онтогенезе в ряду клеточных поколений или в потомстве меняется экспрессия гена, а не его структура.

Сходные данные П. Г. Светлов получил и у беспозвоночных, в опытах на дрозофиле при изучении действия

температурного шока на изменение характера выражения мутации *forked*, "вильчатые щетинки". Предварительно в развитии щетинок-макрохет было установлено четыре критических периода. Если в эти периоды подвергать дрозофил резкому нагреву или охлаждению, то происходит либо уменьшение, либо увеличение числа аномальных щетинок. Подобные изменения сохраняются на протяжении 20–30 поколений и наследуются по материнскому типу. Данные наследственные изменения происходят массово, практически у всех особей, поэтому их нельзя отнести к мутациям.

5.2.3. Наследственные изменения и пищевой режим (генотрофы растений)

Начиная с 1962 г. английский генетик А. Даррент опубликовал серию статей об исследованиях, которые не привлекали особого внимания в течение 15 лет, до тех пор пока не стала меняться парадигма и пока не были получены первые молекулярные факты (Durrant, 1971; Каллис, 1990).

А. Даррент брал проростки разных линий льна и резко менял режим минерального питания (соли калия, натрия, кальция) в самом начале онтогенеза. Затем он высаживал эти проростки из теплиц в поле. Генотипы и фенотипы некоторых линий оказались очень чувствительными к ранним резким изменениям пищевого режима. Появлялись растения с измененными высотой, весом и размером семян, характером опушения. Многие из этих фенотипических вариантов оказались наследственными, хотя характер наследования был неменделевский и неустойчивый.

Такого рода изменения А. Даррент назвал генотрофами. При отборе индуцированные изменением трофики фенотипы удавалось стабилизировать. Лен имеет 30 мелких хромосом. На уровне количества ДНК между разными линиями генотрофов найдены почти 15% различия, причем как среди умеренно повторенных последовательностей, так и среди сателлитных. Изменения в спектре ДНК затрагивали все хромосомы, но особенно чувствительна оказалась одна фракция повторов (Каллис, 1990).

Истолкование происхождения этих генотрофов следующее: у чувствительных к резкому сдвигу режима питания генотипов происходят изменения в числе и топографии ряда факультативных фракций генома. В результате меняется характер регуляции разных генов. На уровне фенотипа это приводит к наследуемым фенотипическим вариантам и вариациям количественных признаков. Такого рода наследственные изменения нельзя отнести к мутациям. Это типичные вариации, которые являются массовыми и сходно направленными. Изменения факультативных элементов генома в ответ на стресс найдены и в случае отдаленной гибридизации и при выращивании растений из культуры клетки (Каллис, 1990).

5.2.4. Динамическая память и наследование приобретенных признаков

Изменения в рамках динамической памяти, т. е. связанные с переключением эпигенов, убедительно показаны исследованиями на простейших. Если бы генетика с самого начала изучала процессы изменчивости на простейших, то ее облик был бы иной.

У простейших каждая особь в одно и то же время и одна клетка, и индивид, проходящий последовательные стадии онтогенеза. Поэтому снимаются трудности разграничения воздействий на соматический и зародышевый путь. При исследовании амёб оказалось, что эпигенетический контроль выявляется у большинства признаков. В опытах А. Л. Юдина и его коллег (Юдин, 1983) сначала селектировались линии с четко различимыми функциональными и биохимическими признаками. Эти признаки в каждой из линий стойко наследовались на протяжении многих вегетативных поколений.

Затем проводились эксперименты, в которых менялись ядерно-цитоплазматические отношения или получались ядерно-цитоплазматические "гибриды": а) трансплантация гетерологичной цитоплазмы, б) обмен ядрами, в) подсадка ядра из другой линии с последующим его удалением, г) разного рода внешние воздействия. Во всех этих ситуациях удалось дестабилизировать проявление большинства изучаемых признаков, которые либо переходили в альтернативное состояние, либо переключались время от времени из одного состояния в другое. А. Л. Юдин справедливо объясняет подобные объяснения эпигенным контролем выражения изучаемых признаков и наличием в цитоплазме регуляторных молекул, способных вызвать переключение эпигенов с одного режима на другой (Юдин, 1983, с. 171–175).

Из теории эпигенов следует, что если ген-регулятор активирует свою транскрипцию, но его продукт биохимически блокирован, то снятие этого блока определенным внешним воздействием может переключить режим работы эпигена. Именно такого рода явления были обнаружены в случае наследственного переключения серотипов (антигенных вариантов) у парамеции. У парамеций известно двенадцать эпигенетически контролируемых вариантов поверхностных антигенов. Каждая особь проявляет один из вариантов, и это свойство клонально наследуется. Однако, при однократном действии резких факторов среды возможно переключение с одного антигена на другой. Например, под действием температуры 36°C в течение 5 часов практически у 100% особей происходит переключение с антигена 41G на антиген 41D. Это новое состояние клонально наследуется. Можно подобрать условия среды, при которых произойдет возврат к исходному антигену (Нэнни, 1960). Аналогичная ситуация найдена у инфузорий дилептусов (Успенская, Юдин, 2000).

Не вызывает сомнений, что подобные эпигенные системы могут определять дискретные выражения самых разных признаков. Тогда в случае, например, 10 разных антигенов, на базе одного и того же генетического текста на уровне ДНК может возникнуть 2^{10} или 1024 альтернативных варианта генотипа, т. е., генотип может произвести выбор из более чем 1000 возможностей!

5.3. Наследственность и инфекция. Горизонтальный перенос и симбиоз

По удивительному совпадению практически одновременно в 1953 г. были сделаны два открытия, определившие лицо современной молекулярной и общей генетики: открытие двойной спирали ДНК Дж. Уотсоном и Ф. Криком и концепция лизогении у бактерий, созданная Андрэ Львовым.

Для эволюционной генетики открытие Андрэ Львова, на мой взгляд, имеет не меньшее значение, чем открытие двойной спирали ДНК. Андрэ Львов установил, что в ходе взаимодействия фаг лямбда — кишечная палочка, фаг может встраиваться в хромосому бактерии и передаваться в ряду поколений как ее генетический элемент. Бактерия, включившая фаг в свой геном, называется лизогенной, а встроенный фаг — профагом. Фаги, способные переходить в латентное интегрированное в геном состояние, называются умеренными. Встроив фаг в свой геном, бактерия приобретает иммунитет к заражению. В некоторых случаях состояние лизогении влечет за собой приобретение признаков вполне посторонних, например, изменение вида колоний или изменение поверхностных антигенов (конверсия штаммов).

Небольшой исторический экскурс показывает, сколь революционным было открытие Андрэ Львова. Уже с начала 20-х годов были известны штаммы, способные нести фаги в скрытом состоянии и вызывать лизис у чувствительных штаммов. Однако открыватель бактериофагов Феликс Д'Эррель (1873–1949) смотрел на фаг или вирус как облигатно летальный для клетки агент. Он считал, что культуры лизогенных бактерий просто загрязнены фагом, и от него можно избавиться путем очистки.

Взгляд на лизогению как на "артефакт" разделяли и исследователи школы классика генетики микроорганизмов М. Дельбрюка. Выше уже упоминалась причина. Эти исследователи работали с так называемыми Т-фагами, которые не способны вызвать лизогенное состояние. В силу авторитета школы М. Дельбрюка лизогенией долго скрупулезно никто не занимался. Андрэ Львов после войны возобновил в Пастеровском институте исследования на лизогенном штамме бактерии, и уже в 1953 г. создал стройную теорию лизогении, полностью сохранившую свое значение до настоящего времени (Lwoff, 1953; Жакоб, Вольман, 1962; Стент, Кэлинджер, 1981).

Трансформацию, трансдукцию и лизогению можно рассматривать как три разных способа "паранаследственного" приобретения новых признаков (Жакоб, Вольман, 1962, с. 48). Термин "паранаследственные" был предложен еще в 1925 г. Эженом Вольманом для обозначения явлений приобретения признаков путем заражения. В 1928 г. Эжен Вольман пришел к выводу, что "оба понятия — наследственность и инфекция, казались бы столь различные и в каком-то смысле даже несовместимые..., при некоторых условиях почти совпадают" (Жакоб, Вольман, 1962, с. 48).

Дальнейшее расширение концептуального поля в этой области связано с работами Джошуа Ледерберга, который в 1952 году ввел понятие "плазида". Плазидами Д. Ледерберг предложил обозначать все внеядерные генетические элементы, способные к автономной репликации. Сюда входят вирус "сигма" у дрозофилы, "капачастицы" у парамеций, экзогенные вирусы. Взгляд на плазмиды как на симбионты и альтернативный взгляд на них как на составную часть генотипа, согласно Д. Ледербергу, зависит от того, насколько широко исследователь трактует границы генотипа и наследственной системы организма.

Следующий важный шаг был сделан в работах Ф. Жакоба и Э. Вольмана (1962) по изучению пола у бактерий и поведению системы фаг-бактерия. Они установили, что мужской половой тип бактерии определяется внехромосомным фактором, который может внедряться в хромосому бактерии и в 1000 раз усиливать способность к хромосомной рекомбинации этой бактерии с другими бактериями.

Поведение фага лямбда во многом напоминало поведение полового фактора бактерий. В 1958 г. Ф. Жакоб и Э. Вольман ввели термин "эписома" для обозначения генетических элементов, которые могут существовать в клетках в двух взаимно исключающих друг друга состояниях — автономном и интегрированном. К эписомам они отнесли: умеренные бактериофаги, половой фактор бактерий и факторы колициногенности, с помощью которых одни штаммы бактерий убивают другие.

Через некоторое время выяснилось, что термин эписома был ранее предложен генетиком Д. Томпсоном еще в 1931 г. для объяснения поведения некоторых мутаций дрозофилы. Томпсон допускал существование элементов, способных прикрепляться сбоку хромосомы ("почти от каждой бусинки отходят еще боковые цепочки хромосом"). Обнаружив, что термин эписома "занят", Ф. Жакоб и Э. Вольман несколько не смутились: "В свете современных представлений о тонкой структуре генетического материала и о механизме мутации теория Томпсона представляется устаревшей. Поскольку нет необходимости сохранять за термином эписома то значение, которое ему придавал Томпсон, мы считаем возможным воспользоваться этим термином".

Но и термин эписома, стремительно ворвавшись в генетику в 60-е годы, постепенно стал уходить в тень под напором более размытого, но зато более общего термина "плазида" (Стент, Кэлинджер, 1981). Ф. Жакоб и Э. Вольман вначале полагали, что состояния интеграции и автономное взаимно исключают друг друга. Но это оказалось справедливым лишь для узкого класса элементов. Спектр взаимопревращений и переходов факультативных элементов широк. Так, некоторые гены, входящие в состав плазмид у одних видов бактерий, у других видов обнаруживаются в интегрированном состоянии (Хесин, 1984). Мобильные элементы семейства мдг4 у дрозофилы в одно и то же время могут существовать в виде встроенных в хромосому последовательностей, в виде их кольцевых аналогов в цитоплазме и, наконец, переходить в ранг инфекционных ретровирусов (Kim, et al., 1994). Подобная ситуация не столь необычна.

Панорама возможных взаимопревращений и взаимопереходов генетических элементов была прозорливо представлена в книге Ф. Жакоба и Э. Вольмана (1962, с. 418): "Мы приходим к заключению, что в результате определенных генетических событий могут возникать все промежуточные категории между вирусами (структуры экзогенные, инфекционные и внеядерные, т. е. принадлежащие к классу плазмид) и нормальными генетическими детерминантами клетки (структуры эндогенные, неинфекционные и интегрированные). Эписомы, следовательно, перекидывают своеобразный мост между наследственностью и инфекцией, между клеточной патологией и

физиологией клетки, между ядерной и цитоплазматической наследственностью" (выделено мною — М. Г.).

"Эписомные элементы могут либо присутствовать в клетке, либо отсутствовать, находиться в хромосоме, либо в цитоплазме, быть эндогенными или экзогенными, патогенными или безвредными. Таким образом, по своим свойствам эписомы составляют категорию генетических элементов, приближающихся одновременно к нормальным структурам клетки и к внутриклеточным паразитам, к хромосомным компонентам и к цитологическим элементам" (рис. 7).

Авторы предвидели открытие эписомоподобных элементов у эукариот, прозорливо указывая в качестве их аналога на "контролирующие элементы", открытые МакКлинток. Ф. Жакоб и Э. Вольман, обсуждая взаимодействие эписом с геномом клеток хозяина, приходят к сходному с Дарлингтоном выводу, что наследственность и инфекция перестают быть несовместимыми.

С точки зрения рассмотренной здесь концепции, плазмиды представляют собой важный, но частный случай факультативных элементов генотипа. Интересно проследить воплощения или инкарнации фага лямбда в системе фаг — бактерия (Фаг-лямбда, 1975).

1. Состояние вирулентности, инфекционности — фаг проникает в клетку и приводит ее к гибели, лизису, так что из одной бактерии образуется 100–200 фаговых частиц;

2. Состояние профага — когда фаг интегрирован в хромосому, часть его генов активна и блокирует собственное размножение;

3. Облигатно-вирулентное состояние или утрата лизогенного состояния при повреждении или делеции в локусе "cI" у фага;

4. Облигатно-интегрированное в хромосому хозяина состояние при делеции локуса, контролирующего вырезание фага из ДНК хозяина;

5. Состояние плазмиды — при некоторых делециях фаг утрачивает способность образовывать белки оболочки, но сохраняет свойство репликации.

В рамках генно-инженерных работ на основе участия генома фага "лямбда" создано множество других удивительных конструкций.

6. Космиды — концевые фрагменты фага (cos-сайты), обеспечивающие упаковку в головку фага всей молекулы со встроенным посередине фрагментом чужеродной ДНК и участком репликации, взятым из бактериальной плазмиды. Такая космида при наличии целого фага-помощника способна проникать в клетку и реплицироваться в ней. В космиды упакован теперь весь разрезанный на фрагменты геном дрожжи, а также многие части генома человека.

7. Химерный инфекционный агент, активный в отношении про- и эукариот, ДНК вируса полиомы введена в ДНК фага лямбда, и получился вирус-химера, способный вызывать лизис бактерий и рак у мышей (цит. по В. А. Кордюму, 1982, с. 224).

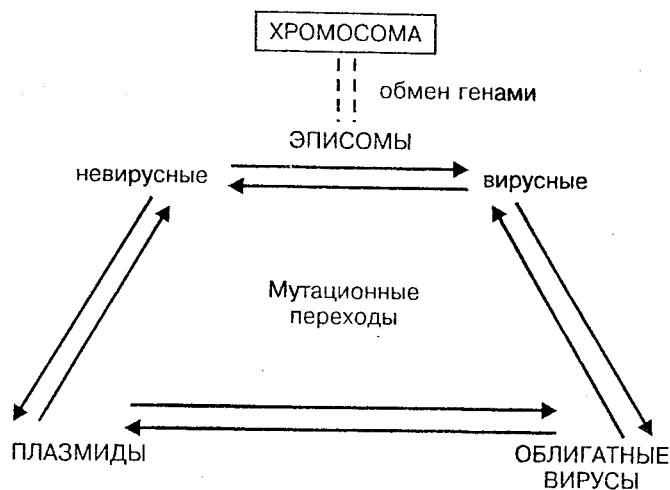


Рис. 7. Мутационные переходы между разными факультативными элементами и обмен генами между ними и геномом хозяина (по: Ф. Жакоб, Ф. Вольман, 1962).

Если К. Дарлингтон в середине 40-х годов высказал мысль о трудности строгого выбора между плазмагеном и вирусом, то исследования, выполненные в последующие два десятилетия утвердили эту мысль. Приведем такие примеры.

У бактерий условно выделяют штаммы мужского и женского пола. Способность мужского пола передавать часть своей ДНК и своих генов женским реципиентным штаммам зависит от факультативной F-плазмиды, которая способна к самовоспроизведению либо в автономном состоянии, либо будучи интегрирована в хромосому бактерии. Топография плазмиды в хозяйской клетке резко меняет свойство плодовитости последней и состав переносимых при конъюгации генов.

Когда плаزمида встроена в геном бактерии, то способность клетки-хозяина передавать свою ДНК женским донорам возрастает в десятки раз, а сама рекомбинация происходит совершенно особым образом. F-плазмиды способна включаться в хромосому клетки-хозяина в самых разных ее участках и в разной ориентации. При этом возникает большой набор штаммов с разными начальной точкой и направлениями переноса. Исключение фактора F из бактериальной хромосомы приводит к образованию различных автономных производных плазмид, несущих разные по длине фрагменты хромосомы клетки-хозяина, которые соседствовали с местом интеграции этой

плазмиды. Некоторые производные варианты F-плазмиды несли в своем составе около четверти всего генома бактерии! (Стент, Кэлинджэр, 1981).

Фаг лямбда оказался подобным плазмиде плодовитости в смысле способности существовать и автономно, и во встроенном в геном состоянии. Но возможны и другие сценарии симбиоза. Фаг P1 не интегрируется в хромосому бактерии, но стабильно сосуществует в клетках в виде низкокопийной плазмиды. Стабильность передачи в ряду поколений фага P1 зависит от упорядоченной сегрегации по дочерним клеткам при делении бактерии. Фаг P1 напоминает широкий класс автономных R-плазмид или плазмид резистентности, которые воспроизводятся автономно и несут в составе своей ДНК гены устойчивости к самым разным антибиотикам.

Как справедливо пишут Г. Стент и Кэлинджэр, (1981), с эволюционной точки зрения бактериофаги можно рассматривать "как особый класс плазмид, накопивших наследственную информацию, необходимую для синтеза белковой сомы — головки фага, в которую включается генетический материал. Таким образом, эволюция фаговой ДНК привела к образованию инфекционных плазмид, которые в одеянии фаговых частиц способны переходить вне цитоплазмы и в таком виде переходить от одного хозяина к другому".

На основе подобного рода фактов Л. Маргелис (1983) развивает расширенное представление о симбиозе как разного рода ассоциаций между генетическими системами. Ассоциация понимается на трех уровнях: метаболическом, уровне генных продуктов и генетическом.

Идея симбиоза как фактора прогрессивной эволюции была высказана и обоснована русскими биологами А. С. Фаминцыным и К. С. Мережковским в начале XX в. (Л. Н. Хахина, 1979). Эта идея считалась фантастичной, до тех пор пока в 60-е годы не обнаружили ДНК в составе митохондрий и пластид. Их появление у эукариот в ходе симбиогенеза подробно аргументировано Л. Маргелис (1983). В рамках изложенного здесь взгляда на геном разные варианты внутриклеточного симбиоза могут рассматриваться в аспекте взаимодействия облигатных и факультативных компонентов. Оригинальная концепция старения, основанная на переходе симбиотических отношений факультативных элементов при изменении внутриклеточной среды в диссимбиотические предложена Ю. Б. Бахтиным (1985).

Расширенное представление о геноме вносит ясность в понятие "горизонтальный перенос", с которым связан в эволюционных дискуссиях ряд недоразумений. Односторонне понимать под горизонтальным переносом лишь интеграцию чужеродных генов в хромосомы ядра. Интеграция — это частный случай переноса. О горизонтальном переносе можно говорить всякий раз, когда происходит устойчивая ассоциация двух генетических систем, например, с устойчивым размножением в цитоплазме или ядре плазмид или вирусов, что сопровождается появлением новых признаков и свойств этой ассоциации.

Типичный пример: система дрозофила и вирус "сигма". Колоссальная роль горизонтального потока генов с помощью плазмид выяснилась в связи с массовым применением антибиотиков и инсектицидов, когда человечество приступило к грандиозному эксперименту, поставленному на бактериях и насекомых. Стратегия защиты бактерий от антибиотиковой атаки человечества состояла в следующем. Гены устойчивости по одному или по несколько сразу попадали в транспозон, а затем на плазидах-векторах передавались вне рамок полового процесса. В природе есть громадный фонд плазмид, но сравнительно ограниченный набор генов резистентности, переносимых разными плазидами (Хесин, 1984, с. 89).

Детальные наблюдения характера возникновения опосредованной плазидами устойчивости сделаны в Японии и Англии. В 1945 г. в Японии для борьбы с дифтерией стали применять сульфаниламид. Он был высоко эффективен только первые 5 лет. Вскоре появились устойчивые штаммы дифтерийной палочки, а уже некоторое время спустя 80–90% изолятов были устойчивыми. Затем сульфаниламид заменили антибиотиками. Но уже в 1952 г. от больного дифтерией был выделен штамм дифтерийной палочки, одновременно устойчивый к тетрациклину, стрептомицину и сульфаниламиду. А в 1964 г. половина всех бактериальных штаммов, выделенных из больных дизентерией, несла гены устойчивости одновременно к четырем антибиотикам. Эти гены устойчивости были собраны в одной плазмиде, способной распространяться среди бактерий горизонтально.

Гены плазмид, в свою очередь, могут переключиваться на хромосомы клеток-реципиентов. Считают, что таким путем в кишечную палочку попали гены, кодирующие ферменты инактивации антибиотиков (Кордьюм, 1982; Хесин, 1984). Возникает вопрос, откуда взялись первые гены устойчивости к антибиотикам? Получены факты в пользу гипотезы, что эти гены впервые появились у почвенных бактерий, живущих рядом с грибами-продуцентами антибиотиков. В почвенных бактериях в плазмидном состоянии находятся детерминанты устойчивости к тяжелым металлам. Из природных резерватов плазмиды с транспозонами, несущие гены устойчивости, попадают к бактериям животных и человека и с помощью их распространяются по всему миру.

Замечательное подтверждение этой идеи получено в последней работе Р. Б. Хесина, посвященной распространению факторов резистентности к ртути у бактерий и других живых организмов, выделенных в районе ртутно-сурьмяного месторождения в Киргизии. Плазмиды с детерминантами устойчивости найдены у почвенных бактерий в центре рудника. И в этой же зоне плазмиды обнаружены у энтеробактерий, выделенных из кишечника живых домашних мышей и зеленых жаб. Таким образом, получено опытное доказательство, что *"участки, содержащие яды, послужили центрами происхождения плазмид-факторов резистентности... Можно предполагать, что бактериальные сообщества в природе, несущие плазмиды, служат природными очагами, где они постоянно поддерживаются, и оттуда они систематически поступают через цепи бактерий и животных — переносчиков к человеку"* (Хесин, 1985).

Секвенирование геномов и их сравнительный анализ (геномика) у бактерий показывают большую роль горизонтального переноса в круговороте ДНК в природе. Полностью расшифрованный в 2000 году геном холерной бактерии *Vibrio cholera* состоит из двух кольцевых хромосом. Большая хромосома имеет длину в 2 961 146 п. н., а малая — 1 072 314 п. н. Как показал сравнительный анализ, основные гены жизнеобеспечения сосредоточены в большой хромосоме, а малая хромосома рассматривается как "мегаплазида, захваченная одним из предковых

видов рода *Vibrio*" (Heidelberg, et al., 2000). Таким образом, холерный вибрион напоминает систему земля — луна. В хромосоме-мегаплазмиде находят комплексы генов, обеспечивающих горизонтальный перенос или так называемые "факторы колонизации", гены вирулентности и устойчивости к антибиотикам. В мегаплазмиде собирались гены из разных бактерий, прежде чем она была захвачена холерным вибрионом. В природных условиях непатогенные бактерии рода *Vibrio* живут в эстуариях рек и солоноватых водах и относятся к зоопланктону. Патогенность холерного вибриона — результат его "одомашнивания" и вхождения в новую экологическую нишу после захвата мегаплазмиды, ставшей из факультативного облигатным компонентом генома, так как в нее перешли некоторые облигатные гены.

Пожалуй, самым замечательным из известных примеров природной генетической инженерии является симбиоз между почвенными бактериями рода *Agrobacterium* и двудольными растениями. Бактерия *A. tumefaciens* вызывает опухолевое разрастание — корончатые галлы на границе стебля и корня. А бактерия *A. rhizogenes* вызывает заболевание "бородатый корень" — сверхнормальное разрастание корней в пораненном участке, инфицированном бактерией. Оба феномена были известны еще с начала века, но расшифрованы лишь в 80-е годы и были образно и точно названы "генетическая колонизация".

Галлы и разрастания вызываются горизонтальным переносом — встраиванием в клетки корня растения-хозяина опухолеродного мультигенного сегмента ДНК из плазмид, которые как факультативный элемент содержатся в природных популяциях бактерий. Опухоль синтезирует производные аргинина, которых нет у растения-хозяина и структура которых полностью определяется штаммом бактерий. Они необходимы для роста бактерий. *Agrobacterium* представляет собой утонченного паразита, заставляя зараженное растение (посредством встраивания в геном растения своих генов) превращать часть его запасов аргинина в питательные компоненты, которые инфицирующая бактерия избирательно усваивает (Гейзен и др., 1990).

Поразительно, замечают авторы, что в то самое десятилетие, когда человек начал работать с бактериями с целью заставить их синтезировать животные белки, была обнаружена природная генно-инженерная система, позволяющая бактериям передавать свою ДНК и колонизировать их. С эволюционно генетических позиций поразительно и то, что (а) у обоих видов бактерий, вызывающих галлы и "бородатые корни", опухоли связаны с кольцевыми плазмидами бактерий и с встраиванием части ДНК из этой плазмиды в хромосомы растения-паразита; (б) сами плазмиды из двух видов бактерий совершенно несходны между собой по составу ДНК; иными словами, сценарий генетической колонизации возникал в эволюции независимо и неоднократно. Теперь исследователи успешно пытаются "приручить" созданные природой инструменты для направленной генетической трансформации растений, благо фитопатогенные бактерии рода *Agrobacterium* относятся к семейству клубеньковых бактерий *Rhizobiaceae*, столь важным для увеличения фиксации азота у культурных растений (Генетические основы селекции клубеньковых бактерий, 1990).

Горизонтальная передача генов и их блоков, опосредованная транспозонами и плазмидами, может быть сравнима с передачей от одного народа к другому крупных инженерных изобретений. Особенно велика роль плазмидной миграции генов в случае приобретения у бактерий устойчивости к антибиотикам и способности к санации окружающей среды от биосферных и антропогенных загрязнителей. Так ли уж парадоксален вывод Р. Б. Хесина (1984, с. 104), что не будь в природе плазмид, не было бы не только многих видов бактерий, но и нас, "поскольку мы бы уже отравились продуктами своей мощной химической промышленности, которые бы не обезвреживались бактериями".

5.4. Вирусы и информационный обмен в биосфере

Термин вирус этимологически обозначает яд. Вплоть до 60-х годов вирусы преимущественно рассматривались как болезнетворное начало. Но уже изучение взаимодействия в системе фаг — бактерия показало сложный спектр отношений с возможным внедрением фага в хромосому, переходом его в ранг плазмиды, приданием новых свойств клетке хозяина и т. д. Изучение вирусов эукариот, открытие большого сходства мобильных элементов с вирусами, а затем повсеместное распространение вирусных последовательностей в геноме каждого изученного вида млекопитающих изменило представление о вирусах. Они зачастую составляют факультативный элемент генотипа.

Представление о повсеместности вирусов в биосфере, высказанное в середине 70-х годов (Жданов, Тихоненко, 1975), в настоящее время полностью подтверждено. По образному замечанию К. Г. Уманского (1981), стоит только начать целенаправленно изучать какой-либо объект, как оказывается, что он "нафарширован самыми разнообразными вирусами... Они вездесущи. Может быть, именно поэтому их можно обнаружить при любом заболевании (у здоровых их, как правило, не ищут)". У человека только в клетках кишечника число обнаруженных в норме и при патологических вирусах больше 120. К 70-м годам в новом свете предстали респираторные заболевания. "Кажущаяся бесконечной последовательность простудных заболеваний, переносимых большинством горожан, является отражением серии малых эпидемических вспышек, каждая из которых связана с вирусом одной из групп, способных вызвать этот синдром или с каким-либо из серотипов риновирусов" (Биология вирусов животных, 1977).

Целенаправленное изучение путей распространения вирусов в природе (то, что называется "environmental virology" и лучше всего перевести как биоценотическая вирусология) вызвало в начале годов 80-х "новую эру в медицинской вирусологии" (Metcalf, et al., 1995). Такие вирусы, как вирус полиомиелита, которые из-за своего видимого патогенного эффекта считались исключительно нейротропными, оказались обнаруженными в сточных водах и, стало быть, входят в группу энтеровирусов. Сточные воды оказались источником вспышки одной из форм вирусного гепатита, детского гастроэнтерита.

Пути распространения вирусов в биоценозах и соответственно пути горизонтального межвидового переноса паразитны (Воинов, 1974). Достаточно сказать, что РНК-содержащий вирус гриппа переносится

водоплавающими перелетными птицами, он обнаружен у китов и у планктонных организмов (Жданов, 1990). Исследования С. М. Гершензона и его последователей (Гершензон, Александров, Малюта, 1975) показали, что РНК вируса гриппа вызывает летальные мутации сразу в нескольких локусах хромосомы 2, причем летали именно в этих локусах чаще других распространены в природных популяциях дрозофил (Александров, Голубовский, 1983).

Эволюционные аспекты повсеместного распространения (убиквитарности) вирусов в природе достойны обсуждения с разных сторон: Вирусы как самый мощный селективный фактор в природе и самый мощный генератор наследственного полиморфизма, возникающего в результате популяционно-генетических взаимодействий типа паразит — хозяин. Эта идея была выдвинута и всесторонне обоснована Эфроимсоном еще в 60-е годы (Эфроимсон, 1971). По предположению Р. Л. Берг, сходные векторы отбора к инфекционным вирусам могут вызывать параллелизм в составе генофондов относительно изолированных и удаленных популяций, в пользу чего были получены косвенные данные в многолетних популяционно-генетических наблюдениях на дрозофиле (Голубовский и др., 1974; Александров, Голубовский 1983).

Дальнейшее воплощение идея Эфроимсона нашла в переносе популяционно-генетических взаимоотношений типа паразит — хозяин на внутриорганизменный уровень. Рассматриваются модели коэволюции вирусных антигенов и иммунной системы защиты хозяина, одним из компонентов которой является соматическая гипермутабильность иммуноглобулиновых генов (Родин, Ржецкий, 1990).

Инфекционные вирусы как усилитель мутационного процесса. Это явление было твердо установлено к середине 60-х годов в генетике соматических клеток и при исследовании клеток крови при вирусных инфекциях. При инфекциях, вызванных вирусами кори, герпеса, частота хромосомных аберраций в инфицированных клетках достигала десятки процентов. Уже в учебнике Гершковича (1968) сообщается о 7 вирусах, индуцирующих хромосомные перестройки. Эти данные дали возможность предположить, что вирусы способны индуцировать в природе вспышки хромосомных перестроек, наблюдаемые у некоторых видов (Воронцов, 1984, 1988).

Неинфекционные чужеродные вирусы и вирусные нуклеиновые кислоты действуют как совершенно особый мутагенный фактор, вызывающий вирус-специфичные и сайт-специфичные мультилокусные повреждения хромосом и нестабильность генов. Этот феномен был открыт и тщательно исследован в многолетних исследованиях Гершензона и его коллег (Гершензон, Александров, Малют, 1975; Gershenzon, 1986). Сначала это открытие связывалось с тем, что природные биополимеры действуют на манер эписом. Такой механизм возможен, но видимо, не главный, как показали дальнейшие исследования (Gershenson, Alexandrav, 1997).

Вирусы и вирусные нуклеиновые кислоты как мощный активатор имманентных для клеток хозяина мобильных генетических элементов и как фактор, вызывающий вспышки инсерционных мутаций. В пользу этого сначала было получено множество косвенных популяционно-генетических данных на дрозофиле (Golubovsky, 1980; Голубовский, Беляева, 1985), а также на кукурузе. Затем были получены прямые молекулярно-генетические данные в опытах на дрозофиле, начатых в 80-х годах (Gazaryan, et al., 1987).

Как и предсказывали Ф. Жакоб и Э. Вольман, в природе постоянно происходит переход от инфекций к факультативному и облигатному симбиозу, когда вирус становится элементом ФК клетки (Кордюм, 1983; Маргелис, 1983; Хеши, 1984; Цилинский, 1988; Жданов, 1990).

Особая роль принадлежит ретровирусам или РНК-содержащим вирусам, которые размножаются с помощью обратной транскрипции. Сюда входят онкогенные вирусы млекопитающих, образующие три группы: саркомные, вирусы лейкоза и лимфо-лейкозные вирусы, вызывающие СПИД. Обязательная стадия в репродукции этих вирусов — образование ДНК-копий и их интеграция (как у профага лямбда у бактерий) в геном клетки хозяина. Эндогенные ретровирусы в интегрированном состоянии передаются через половые клетки.

Суммарно провирусы ДНК могут составлять до 0,03% от всей ДНК генома, и это, как полагают, верхушка большого айсберга. Сравнительно-эволюционный анализ показал, что у млекопитающих и птиц практически идентичные провирусные последовательности в составе их генома появились уже после эволюционного обособления соответствующих видов. Этот поток генов между далекими организмами является реальностью. Он доказан сходством генома самых разных животных по некоторым последовательностям ДНК, одновременно входящим в геном определенных ретровирусов. Так "породнились" между собой, например, крысы, мыши, кошки, свиньи и человек: у них масса общих рудиментов эндогенных ретровирусов". Вопрос заключается только в том, насколько часто организмы их присваивали и использовали в эволюции в качестве благоприобретенных собственных генов (Хесин, 1984).

Первый ретровирус (это стало ясно позднее) обнаружил в 1911 г. Пеутон Роус (или Раус, — Peyton Rous) в стенах Рокфеллеровского института медицинских исследований. Он показал, что вирусный агент может индуцировать опухоли мышечной и костной ткани у птиц. "Результаты Рауса были встречены таким всеобщим недоверием, что он совсем прекратил исследования ретровирусов, и застой в этой области продолжался вплоть до 50-х годов," — пишет Р. Галло (1987), выделивший первый ретровирус человека в 1978 г.

В 40-х годах Л. И. Зильбер выдвинул вирусно-генетическую теорию рака, предположив, что трансформация нормальных клеток в опухолевые вызвана включением в геном клетки генетического материала вируса. И именно поэтому его очень трудно обнаружить в опухолевых клетках (Зильбер, 1968). Эта идея была в то время очень смелой, если вспомнить, что еще не было концепции профага. Идея интеграции онкогенного вируса в геном клетки-хозяина оказалась верной. Впоследствии были открыты онковирусы, которые встраивая в свой состав один из ключевых хозяйских генов, регулирующих клеточное деление, превращают нормальную клетку в раковую. В 1966 г., спустя полвека после своего открытия, П. Раус получил Нобелевскую премию за свои работы.

Роберт Галло (1987), изучая последовательности вирусов СПИД, заключил, что вирус недавно проник в геном человека от приматов (зеленых мартишек и шимпанзе). Вспышке эпидемии СПИД способствовало массовое переливание крови, начиная с 50-х годов, миграции и либерализация половых контактов. Неожиданно выясняется,

что феномен быстрого глобального распространения синдрома СПИД, обусловленного ретровирусом ВИЧ, уже как бы "промоделирован" на дрозофиле.

В природных популяциях дрозофил вида *D. melanogaster*, начиная с 60-х годов XX в. стали в глобальном масштабе распространяться активные Р-элементы, которые у гибридов с М-цитоплазмой вызывают целый комплекс наследственных аномалий — синдром гибридного дисгенеза.

Р-элементы не найдены у видов близнецов комплекса *melanogaster*, зато весьма близкие по составу Р-копии обнаружены у вида *D. willistoni* из другой подгруппы. Родина видов комплекса *melanogaster* — Африка, и этот синантропный вид, как полагают, попал в Америку около трех столетий назад с кораблями, перевозившими черных рабов из Африки (Engels W. R., 1992). И в Америке же Р-элементы из *D. willistoni* путем горизонтального переноса попали в геном *D. melanogaster*. Посредником в этом переносе могут быть виды клещей, как выяснено в исследованиях Маргарет Кидвелл (Kidwell, 1992, 1994). Глобальная экспансия активных Р-копий наблюдается с начала 60-х годов XX в. Сценарий горизонтального переноса Р-элементов и их глобального распространения совпадают с таковым для ретровирусной пандемии синдрома СПИД. Ниже указаны черты сходства в эволюционной судьбе двух разных мобильных элементов.

Таблица 5. Сходство эволюционной судьбы двух факультативных элементов

	Р элемент дрозофилы	Ретровирусы ВИЧ у человека
1	Р-элемент кодирует фермент своей транспозиции; Р-ДНК встраивается в разные сайты хромосом хозяина	Ретровирус ВИЧ кодирует инвертазу, с ее помощью строит свою ДНК-копию и встраивает ее в разные участки хромосом генома
2	30–50 лет назад в природных популяциях <i>D. melanogaster</i> произошла активация Р-элемента и глобальное расселение копий	Активация вирусов ВИЧ в последние десятилетия и увеличение числа их носителей
3	При отсутствии геномного иммунитета — массовые Р-транспозиции, инсерционные мутации, поражение гонад	Вирус ВИЧ индуцирует дефекты соматических клеток иммунной системы
4	Р-ДНК найдена в геноме разных видов дрозофил	ВИЧ вирусы найдены в геномах разных видов приматов
5	Возможен и установлен горизонтальный перенос Р-ДНК между разными видами дрозофил	Возможен горизонтальный перенос ВИЧ2 вируса от африканских зеленых марытшек
6	Вид <i>D. melanogaster</i> в начале XVIII в. попал в Америку на кораблях, перевозивших из Африки рабов	Вирусы ВИЧ попали в Америку из Африки вместе с перевезенными туда рабами

Данные по дрозофиле (Kidwell, 1994; Engels, 1992), по ретровирусу СПИД (Галло, 1987; Галло, Монтанье, 1988; Эссекс, Канки, 1988).

Заключая этот раздел, заметим, что если бы существовала "Декларация прав клетки", то один из главных ее пунктов мог бы звучать так: "Клетка каждого вида в биосфере Земли имеет право искать, получать и распространять наследственную информацию между любыми структурными компонентами генома как своего вида, так и вне его границ". Таким образом, в отличие от жесткого информационно-видового барьера, что свойственно концепции селектогенеза, современная теория эволюции должна быть основана на демократических принципах Декларации прав клетки.

5.5. Информационный фактор в эволюции

В конце своей книги "Непостоянство генома" Р. Б. Хесин высказал мысль о том, что благодаря перемещающимся элементам генофонды всех живых организмов потенциально образуют общий генофонд всего живого мира (Хесин, 1984, с. 378). В более резкой форме сходная мысль, разработанная в виде информационной концепции эволюции, представлена в вышедшей ранее вдохновенно и эмоционально написанной книге "Эволюция и биосфера" В. А. Кордюма (1982). Выход этой книги сопровождался бурной реакцией биологов-эволюционистов. Было опубликовано несколько рецензий от умеренно спокойных и в целом положительных (Воронцов, 1984) до резко негативных (Гершензон, 1984).

Негативная реакция, в значительной степени, особенно судя по рецензии (Беляев, Гиляров, Татарин, 1985) представляет собой в контексте социологии науки проявление феномена "struggle for authority", т. е. борьба за авторитет (Sapp, 1991).

Попытки применения теории информации к эволюции биосферы делались с разных позиций (Колчинский, 1990). Но в области эволюционной генетики они особенно конструктивны. Подобный подход позволяет, во-первых, выделять структурные и динамические способы организации наследственной памяти, а во-вторых, не сваливая все в одну кучу, анализировать разные способы хранения, кодирования и передачи наследственной информации.

Информационный подход здесь — не дань некоей моде. Он связан с самой спецификой организации клетки. В 1990 г. в международном ежегоднике по цитологии опубликованы размышления клеточного биолога Г. А. Бюлера (США) "Почему мы не понимаем живую клетку или мифы молекулярной биологии" (цит. по Л. Маргулис, 1991). Основная мысль автора состоит в том, что при изучении метки как системы, в которой действует множество из примерно 10^{13} молекул, приоритет должен быть сделан на описании поведения и свойств не молекулярных, а надмолекулярных внутриклеточных структур, среди них органеллы, мембраны, нити цитоскелета, микротрубочки, хромосомы. Ибо все процессы в клетке происходят в особым образом организованной структурированной среде, в депокомпартаментах.

Биологические процессы в отличие от физических и химических определяются в значительной степени информацией. Альбрехт Бюлер считает, что клеточная биология призвана объяснить, как 10^{13} неживых молекул объединяются и взаимодействуют в живой клетке и что их удерживает вместе. Это "что-то" — информация в

клетке. Такая информация, по мысли Г. А. Бюлера, может быть записана в особенностях структуры мембраны, расположения элементов цитоскелета, распространения ионов. Клеточная биология должна анализировать всю записанную в виде таких "текстов" информацию (Маргулис Л., 1991). Информационный подход к анализу организации и функции клеточной наследственности и генотипа вполне соответствует описанию клетки как целого.

Стержнем "информационной концепции" В. А. Кордюма является описание нетрадиционных форм наследственной изменчивости, связанных с поведением перемещающихся генетических элементов и их реальной и потенциальной роли в эволюции. Еще до выхода своей книги В. А. Кордюм (1976) сделал обзор молекулярно-генетических свойств открытых к тому времени подвижных элементов. Но эта изложенная в традиционной академической манере статья осталась незамеченной.

И лишь вышедшая спустя 6 лет его книга (Кордюм, 1982) вызвала бурную негативную реакцию у сторонников традиционных дарвиновских взглядов. В немалой степени это объясняется неакадемическим, раскованным размашистым стилем автора, его сознательным желанием возмутить спокойствие и бросить "красную тряпку", иногда слишком вольными и необязательными эволюционными обобщениями. В разделе 3.4.1 на примере необычной судьбы заметки Гилберта, обсуждались незримые запреты, налагаемые на стиль научных статей и книг (Myers G., 1991). Этот стиль подобен классицизму в искусстве с его канонизацией последовательности изложения, единством места и действия. Каждой определенной эпохе или периоду, каждой научной школе соответствует свой научный стиль (Шрейдер, 1986).

Ранее науковедов на динамику стилей в науке обратил внимание поэт Осип Мандельштам, посвященный в сложные проблемы биологии систематиком Б. С. Кузиным, который стал другом поэта; отсюда стихи "Ламарк" и слова: "Я дружкой был, как выстрелом разбужен" (Материалы из архивов, 1987). В научно-художественном эссе-шедере "Вокруг натуралистов", который написан в 1932 году, Мандельштам в поразительно изящной, афористичной манере проводит глубокое сопоставление научного стиля Дарвина и предшествующих ему натуралистов — Ламарка, Бюффона, Палласа (Мандельштам, 1991).

Тонкая ирония над самодовольным и не признающим отступлений научным классицизмом заключена в притче Сент-Экзюпери, вложенной в уста Маленького принца: *"Астроном доложил о своем замечательном открытии на Международном астрономическом конгрессе. Но никто ему не поверил, а все потому, что он был одет по-турецки. Уж такой народ эти взрослые"*. Именно эта фраза приведена в работе, где с позиций науковедения рассмотрено отторжение научным сообществом работ, которые резко диссонируют с принятыми канонами жанра (Alexandrov, Sirotkina, 1993). В данном контексте авторы справедливо называют и книгу В. А. Кордюма.

Однако, по всей видимости, главная причина резкого неприятия книги В. А. Кордюма связана с тем, что его информационная концепция ограничивает роль естественного отбора в генерировании разнообразия и ходе эволюции. Тезис о ведущей роли отбора — основной у последователей СТЭ или селектогенеза. И любое принижение "ведущей творческой роли отбора" столь же негативно отвергалось ортодоксами, как если бы во время диктатуры КПСС в СССР кто-то публично выступил с тезисом об ограничении "ведущей и творческой роли Коммунистической партии в жизни советского общества". Это во многом поясняет появление и стиль резко отрицательной "установочной" статьи трех членов академии наук в научно-популярном журнале "Природа" (Беляев, Гиляров, Татаринов, 1985). Корректная критическая оценка книги В. А. Кордюма содержится в рецензии Н. Н. Воронцова (1984).

В современной философии и культурологии развивается представление о своеобразии этнического (национального) образа мира, отражаемом в стереотипах, языке, его метафорическом строе. И эти "национальные образы мира" (выражение философа Г. Гачева) проявляются и в научной методологии, и в стиле научной критики, наконец, во взаимоотношениях членов научного сообщества. О национальных особенностях науки есть тонкие рассуждения у Б. Л. Астаурова (1987), которые заметил, что *"в недавнем прошлом мы без всякой натяжки могли, например, говорить об американской, немецкой, французской или японской генетике"*.

В научно-историческом аспекте "национального стиля полемики" любопытны приемы, к которым прибегли высокоавторитетные в области традиционной эволюционной теории советские (как можно было бы сказать до 1991 г.) авторы для критики неортодоксальных взглядов. Сравним высказывания из двух научных статей, где критикуются взгляды В. А. Кордюма на явление горизонтального переноса и пути возникновения эволюционных новаций.

1а) "Но даже если бы это явление было распространено гораздо шире (в пользу чего нет никаких данных), то оно... лишь бы расширяло тот материал; которым оперирует естественный отбор";

б) Вторая ошибка В. А. Кордюма — это деление эволюции на приспособительную и эволюцию по пути усложнения живого... Возникновение более сложной структуры и физиологии организма всюду и всегда имело приспособительный характер" (Гершензон, 1984).

2а) "Но даже если эти явления оказались распространенными (в пользу чего нет пока убедительных данных), они лишь расширили бы базу эволюции, на основе которой действует естественный отбор";

б) "Грубую методологическую ошибку совершает В. А. Кордюм, разделяя эволюцию на приспособительную и по пути усложнения... Возникновение даже самой сложной структуры всегда имеет приспособительный характер" (Беляев Д. К., Гиляров, Татаринов, 1985).

Явление "горизонтального переноса", а не конвергенции при сравнении текстов двух высказываний очевидно. Но стоит задаться интересным вопросом, почему последние авторы по отношению к научному оппоненту прибегли к столь очевидному "горизонтальному переносу" — явлению нередкому в области биологической эволюции, но предосудительному в области научного и художественного творчества.

Возможно, ответ надо искать в некоторых особенностях давней российской идеологической традиции стиля полемики, которую так точно охарактеризовал Н. А. Бердяев (1990, с. 18): "Усвоение западных идей и учений

русской интеллигенцией было в большинстве случаев догматическим. То, что на Западе было научной теорией, подлежащей критике гипотезой, или во всяком случае истиной относительной, частичной, не претендующей на всеобщность, у русских интеллигентов превращалось в догматику, во что-то вроде религиозного откровения. Русские все склонны воспринимать тоталитарно, им чужд скептический критицизм западных людей... Когда русский интеллигент делался дарвинистом, то дарвинизм был для него не биологической теорией, подлежащей спору, а догматом, и ко всякому не принимавшему этого догмата, например, к стороннику ламаркизма, возникало морально подозрительное отношение".

В этом максимализме национальной культурной традиции Н. А. Бердяев видел не только недостаток, но и достоинство, указующее на религиозную целостность, стремление к Абсолютному. Однако на пути к Абсолютному "русская душа... легко совершает смешение, принимает относительное за абсолютное, частное за универсальное, и тогда она впадает в идолопоклонство" (Бердяев Н. А., 1990, с. 19). В итоге нередко религиозная энергия переключается на нерелигиозные сферы, например, на защиту естественного отбора от его критиков...

После этого необходимого отступления остановимся на некоторых нетривиальных эволюционных следствиях из данных современной генетики, пожалуй, впервые высказанных В. А. Кордюмом в такой отчетливой и намеренно резкой форме Информационный подход к анализу процессов эволюции был разработан И. И. Шмальгаузенем в 1961 г. Однако он исходил из классических представлений о наследственности. У В. А. Кордюма в основе анализа — нетрадиционные способы хранения и передачи наследственной информации, открытые в молекулярной генетике к началу 80-х годов.

Вводится понятие информационного фактора эволюции и в его рамках рассматриваются два важных концептуальных представления:

1. *Информационное давление* (по аналогии с мутационным давлением), под которым понимается постоянный и повсеместный процесс переноса генетической информации по разным каналам, нетрадиционным для хромосомной теории наследственности.

2. Представление о *системе противoinформационной защиты*, которая обеспечивает относительную стабильность генотипа в условиях информационного давления. В исследованиях по трансформации клеток с помощью плазмидной ДНК было показано, что чужеродные для данного района сегменты ДНК, как правило, нестабильны, отторгаются или репрессируются. Это позволило ввести понятие *геномный иммунитет*, которое обсуждает О. Глебов (1989, с. 227). Можно думать, что в *"соматических клетках имеются механизмы, позволяющие различать собственные и экзогенные последовательности ДНК"* (Глебов, 1989, с. 227).

В соответствии с содержательным смыслом первых двух понятий В. А. Кордюм обосновывает два следствия: виды — не информационно закрытые системы, а открытые для обмена информацией "прямо или косвенно, относительно легко или со значительными трудностями, но в принципе со всеми живыми существами Земли". Это положение по существу идентично выводу Р. Б. Хесина о потенциальном единстве генофонда живых существ Земли.

Привносимая извне информация — основной источник преобразования генотипа и новаций. "Она собирается, перетасовывается, обновляется, перераспределяется за счет всего генофонда биосферы... и внешней является только по отношению к отдельным организмам". Основной эволюционирующей системой является ценоз. Перенос информации в ценозе "приводит появлению признаков, обеспечивающих взаимную приспособленность членов ценоза и, как следствие, к стабильности всего сообщества" (Кордюм, 1982).

Указано около 20 способов проникновения и межвидовой миграции генетических элементов, в их числе трансформация, трансдукция, транспозоны, плазмиды, вирусы, неполовой обмен хромосомами и образование симбиотических ассоциаций. Информационная емкость переноса информации, выраженная в генах, варьирует от единиц до сотен и тысяч в случае плазмид и симбионтов. Интересна метафора об "информационного депо" в виде факультативных ДНК и РНК-носителей и "молчащей", не реализуемой, но потенциально активной информации.

Из основного тезиса об информационном давлении вытекает ряд следствий, которые в классической СТЭ одно время считались неприемлемыми для серьезного рассмотрения или даже абсурдными (Кордюм, 1982, с. 119):

- 1) количество и качественный состав ДНК в близких таксонах и организмах непостоянны;
- 2) геном состоит из фенотипически проявляемой и потому до поры до времени постоянной части и фенотипически не проявляемой, молчащей;
- 3) должен существовать механизм включения экзогенного наследственного материала в геном и его выключения из генома, т. е. элиминация молчащей ДНК;
- 4) количество молчащей ДНК в геноме и, как следствие, механизм включения — выключения должны сказываться на эволюции данного таксона;
- 5) поскольку существуют специализированные системы переноса информации, геном должен содержать определенные следы блочности, так как он является не монолитной, а наборной структурой.

Можно с определенностью утверждать, что в основном эти следствия нашли экспериментальное подтверждение в рамках сравнительной молекулярной генетики (Хесин, 1984). Интересно соображение В. А. Кордюма, что у свободных, не интегрированных в хромосому хозяина факультативных элементов ускоряются процессы изменчивости и регуляции генной активности. Ибо "почти нет ограничения на преобразование информации, и как только она окажется полезной, начинает действовать отбор. И уже осмысленная новая нужная организму информация, включенная в геном, сможет подвергнуться окончательной "доработке на соответствие" (с. 137). Таким образом, мобильные элементы, от транспозонов до вирусов, по мысли автора, представляют своеобразный полигон, испытательный стенд эволюции.

Как действует система противoinформационной защиты? Введение и обоснование этого понятия несомненно эвристично и продуктивно для молекулярной эволюционной генетики. Возникает целая новая область исследований: *сравнительная генетика систем противoinформационной защиты*. Элементы этой защитной

системы, способные меняться в разные периоды жизни вида и разные периоды онтогенеза таковы: барьер клеточной проницаемости; агенты, подавляющие функционирование экзогенной нуклеиновой кислоты (например, интерферон); внутриклеточные нуклеазы; системы узнавания и репарации; системы рестрикции и модификации, позволяющие отличить свою ДНК от другой.

В критические периоды жизни популяции, при состояниях стресса, защитные функции ослабевают, и среди них прежде всего те, которые отвечают за регуляцию поступления и степень блокирования экзогенного генетического материала. Это приводит к усилению притока экзогенной ДНК и ослаблению систем надзора, обеспечивающих в норме молчание чужеродной ДНК. В итоге резко возрастает степень изменчивости. Нетрудно видеть здесь сходство с соображениями Б. МакКлинток (McClintock, 1978, 1984) об активации систем, перестраивающих геном в периоды стресса и представление о системах "природной генетической инженерии" (Shapiro, 1992, 1995). Таким образом, концептуальное выделение информационного фактора в эволюции, основу которого составляют неканонические способы наследственной изменчивости, расширяет сферу изучения изменчивости и способствует целенаправленному анализу в этой области.

5.6. Автогенез на уровне ДНК и хромосом, эволюционно-генетический потенциал и видообразование

Ю. А. Филипченко в свое время высказал мнение, что "в эволюции играли главную роль какие-то внутренние силы, заложенные в самих организмах", а различные внешние силы, — условия среды, отбор — причины второго порядка. Один из источников этих внутренних сил заключается в линейной структуре ДНК и особенностях протекания матричных и генетических процессов, которые создают тенденцию к увеличению размера генома и возрастанию в нем доли разного рода факультативных элементов. Среди них особое значение имеют разные фракции повторенной ДНК и семейства мобильных элементов.

Наращивание доли неинформативной ДНК или ФК элементов основано на ряде автогенетических молекулярных механизмов, таких как: а) способность линейной структуры ДНК реплицировать любой встроенный дополнительный сегмент ДНК, независимо от того, взят он от своего или чужого вида, б) непрерывное образование дупликаций за счет ошибок гомологичной рекомбинации, в) резкое увеличение частоты вторичных дупликаций в данном районе после появления первой случайной, г) приобретение свойства взрывной репликации некоторыми специфическими повторами и, наконец, д) заселение генома разного рода мобильными элементами, включая вирусы, которые имеют специальные структуры и специальные ферменты для транспозиции.

Автогенетическая тенденция к наращиванию длины ДНК, приводя к рассмотренному выше С-парадоксу, проявляется в самых разных филетических линиях и может, в свою очередь, определять направление и особенности макроэволюции (Эволюция генома..., 1986; Бирштейн, 1987; Бердников, 1981, 1990). Неспецифические влияния одной только массы или размера неинформативной ядерной ДНК на физиологические свойства клеток и организмов английский цитогенетик М. Беннет в 70-х годах предложил называть "нуклеотипными".

Репликация и репарация избыточной ДНК в клетке требует значительных энергетических затрат. Это имеет важные морфо-функциональные последствия. Работая с растениями, М. Беннет обнаружил, что масса ДНК пропорционально связана с продолжительностью мейоза, а это, в свою очередь определяет продолжительность генерации. Виды с высоким содержанием ДНК характеризуются замедленным развитием, они встречаются чаще среди многолетников и не могут быть эфемерами. Скопления блоков повторенной ДНК в теломерных районах хромосом ржи задерживает время развития семян, возможна селекция на "сброс" ДНК в этих районах.

Гаплобионтные микроорганизмы достаточно легко манипулируют размерами геномов, регулируя тем самым темп своего размножения и уровень изменчивости. Так, в роде водорослей хламидомонад *Chlamydomonas* обнаружены следующие сценарии манипуляции геномами: эндополиплоидизация в результате задержки кариокинеза после синтеза ДНК; соматическая гибридизация в ходе вегетативного размножения клеток; утрата зиготической редукции после копуляции гамет; копуляция трех или большего числа гамет; копуляция полиплоидных гамет. При всех этих событиях временно увеличивается размер ядра и понижается относительная доля цитоплазмы. Как справедливо замечают авторы, — "*генетический анализ особенностей нуклеотипных изменений ДНК — практически не начатая глава формальной генетики*" (Квитко, Чемерилова, 1982, с. 135): При автополиплоидии у растений простое кратное изменение числа хромосом приводит к глубоким морфо-функциональным изменениям на клеточном и организменном уровне. Совершенно не ясны ключевые этапы этих изменений.

Важное значение факультативной ДНК М. Беннет (1986) усматривает в организации расположения хромосом по отношению друг к другу. В гаплоидном геноме хромосомы упорядочены в соответствии с содержанием ДНК в плечах, вне зависимости от информационного содержания этой ДНК.

Новую главу в этой области открыли многолетние комплексные исследования В. Н. Стегния (1993, 1994) по кариосистематике и эволюционной цитогенетике двукрылых на примере восьми видов-близнецов комплекса *Anopheles maculipennis*. В течение 15 лет у этих восьми видов изучалась биогеография, экология, репродуктивные связи, тонкое строение хромосом и характер инверсионного и белкового полиморфизма. В. Н. Стегний установил жесткую видоспецифичность организации хромосом в ядрах клеток генеративной ткани (трофоцитах), названной им как архитектура генома. Этот видовой признак определялся по характеру прикрепления политенных хромосом к ядерной мембране (есть или нет и в каких участках) и по различию по этим показателям у гомологичных хромосом видов-близнецов и их гибридов.

Оказалось, что данный признак облигатно инвариантен у всех особей вида и не зависит, например, от того, есть в данной хромосоме инверсия или нет. В. Н. Стегний относит такие хромосомные реорганизации генома к

системным мутациям в смысле Р. Гольдшмидта. Подобные системные мутации лежат в основе сальтационного видообразования, ибо всякая постепенность перехода от одной реорганизации к другой исключается, действует принцип "все или ничего".

На основе комплексного подхода В. Н. Стегний удалось реконструировать филогению 8 видов и сопоставить хромосомную организацию видов в начале и конце филогенетического пути. Сформулировано важное предположение об *эволюционном потенциале и лабильном и консервативном геномах*. Эволюционным потенциалом к видообразованию, по крайней мере у двукрылых, обладают виды с совершенно определенными особенностями генома: блоки прицентромерного гетерохроматина (составленного обычно из высоко повторенной ДНК и кластеров мобильных элементов), облигатный хромосомный мономорфизм и слабые хромосомно-мембранные связи в интерфазных ядрах клеток генеративной ткани. Виды с эволюционным потенциалом нередко занимают небольшие ареалы и уступают по своей эколого-климатической пластичности процветающим видам.

Процветающие виды двукрылых характеризуются диффузно расположенными участками гетерохроматина, наличием инверсионного полиморфизма и относительно жесткими хромосомно-мембранными связями (Стегний, 1993). Инверсионный полиморфизм может иметь адаптивное значение, но не приводит к видообразованию. Те инверсии, по которым отличаются виды, большей частью уникальны. Это феноменологическое обобщение противоположно той видообразовательной роли, которую приписывали в классической СТЭ полиморфным инверсиям, предполагая, что в малых изолятах они фиксируются и в дальнейшем приводят к дивергенции. Гипотезу о постепенном преобразовании полиморфной системы в мономорфную В. Н. Стегний считает "недостаточно обоснованной, базирующейся на суеверном отношении к ошибочному дарвиновскому принципу: "разновидности суть возникающие виды" (Стегний, 1993, с. 83).

Итог своих многолетних эволюционно-генетических исследований и размышлений В. Н. Стегний (1993) выражает следующим образом: "Видообразование не может рассматриваться как длительный процесс градуальной перестройки генофонда предкового вида. Само понятие "генофонд" целиком относится к полиморфной части генома, тогда как становится ясным, что видообразовательные события затрагивают прежде всего мономорфную (инвариантную) его часть и, самое важное, при этом происходит необратимая реорганизация его регуляторной системы". При этом затрагиваемые инвариантные системы регуляции могут относиться к разным уровням — биохимическому, хромосомному, морфофункциональному (Стегний, 1996).

Системные мутации, затрагивающие архитектонику генома и открытые В. Н. Стегнием в разных группах двукрылых не обязательно связаны с изменением генного состава, или линейной структуры хромосом. Они обнаруживаются и у гомосеквентных видов, т. е. у видов с совершенно одинаковым тонким строением хромосом. В этом смысле системные мутации В. Н. Стегния сходны с так называемыми онкомутациями, которые постулировал бельгийский зоолог Альбер Дальк (1893–1973). Под онкомутациями А. Дальк понимал "резкие, глубокие радикальные и одновременно жизнеспособные трансформации, возникающие в цитоплазме яйцеклетки, как морфогенетической системы", или же "общее изменение всей ядерной системы" (цит по Назарову 1991, с. 152).

Более общую разработку понятие эволюционного потенциала, учитывающее данные молекулярной генетики и феномен С-парадокса получило в работах В. А. Бердникова (1981, 1990). Кривые распределения числа видов в зависимости от величины генома для любых крупных монофилетических групп имеют резко асимметричный характер. При различии в величине генома в 10–50 и более раз преобладают виды с относительно небольшим геномом, а виды примитивные неспециализированные имеют, как правило, большие геномы. Специализация, радиация видов сопровождаются сбросом ДНК.

В. А. Бердников представляет следующий сценарий связи автогенетических событий с регулярными зафиксированными в палеобиологии и палеогенетике катастрофами. Принимается за постулат, что видообразование связано не с изменением в структурных генах или их числе, а с изменением системы их онтогенетической регуляции (Рэфф, Кофмен, 1986). Характер регуляции генов может определяться изменением генного окружения при разного рода взаимодействиях облигатных и факультативных элементов. Сюда относится и давно установленный эффект положения генов.

Процесс наращивания величины генома, появления избыточных неинформативных блоков повторов, образующих гетерохроматин — имманентное свойство молекулярной генетической системы. Оно ведет к увеличению размеров ядер и клеток, замедлению клеточных процессов, и в более общем плане — к понижению скорости переработки энергии окружающей среды. Это инадаптивные свойства. Однако после очередной геологической (экологической) катастрофы и периода массового вымирания высвобождаются экологические ниши и выжившие виды с большим геномом оказываются эволюционно перспективными.

Отбор в "сторону более эффективного использования свободной энергии экологического пространства" (Бердников В. А., 1981) сопровождается сбросом избыточной факультативной ДНК или изменением ее топографии в геноме. Например, прицентромерные блоки повторов могут быть разнесены по геному при транспозициях мобильных элементов. Подобные процессы ведут к эффекту положения и к изменению в системах генной регуляции. Меняется характер протекания процессов морфогенеза, параметры аллометрического роста, что в конечном счете ведет к видообразовательным событиям. Разные варианты подобного сценария с учетом закономерностей онтогенеза рассмотрены Л. И. Корочкиным (1983, 1999). В его опытах показано, что эффект положения, связанный с перераспределением гетерохроматина, приводит у близких видов к изменению систем пространственно-временной регуляции генов типа гетерохронии.

Важное макрореволюционное значение имеют такие варианты гетерохронии, когда происходит рассогласование во времени развития соматических признаков и половой системы. При неотении или педоморфозе размножение становится возможно на более ранних стадиях развития и утрате вообще взрослой стадии. Это явление достаточно широко распространено в эволюции животных, особенно у земноводных. Превращение аксолотля во взрослую форму с помощью добавления гормона тироксина показало, что столь глубокая трансформация может зависеть от

мутации одного ключевого гена (см. обсуждение Рэфф, Кофман, 1986).

А. Л. Тахтаджян (1983, 1991, 1998) показал большую роль неотении в морфологической эволюции многих высших таксонов растений и появлении новых органов (например, мужского и женского гаметофита цветковых). Он же выдвинул принцип гетеробатмии или "разноступенчатости" в скорости эволюционных преобразований разных органов. Многие трансформации в морфологической в эволюции растений могли произойти только за счет сальтаций или регуляторных мутаций на ранних стадиях, меняющих число зачатков (примордиев).

Активация мобильных элементов, их транспозиции способны привести к появлению новых генных конструкций. Такая новая генная конструкция была обнаружена в природных популяциях дрозофил в период изучения глобальной вспышки мутабельности по гену *singed*. Два независимых гена, один из которых затрагивает репродуктивную систему и морфологию щетинок, а другой — строение крыльев, оказались под контролем одного транспозона и стали совместно проявляться и мутировать. Это первый, обнаруженный в природе случай естественной генетической инженерии на основе мобильных элементов (Голубовский, Захаров, 1979; Голубовский, 1985; Golubovsky, 1980, 1995).

Таким образом, взаимодействие облигатного и факультативного элементов может приводить к трем типам реорганизаций систем регуляции: 1) нуклеотипные изменения, 2) эффект положения и гетерохронии и 3) новые генные конструкции. Во всех этих случаях сальтационно возникают события видообразовательного уровня.

Концепция сальтационного видообразования за счет системных мутаций или макромутаций долгое время наталкивалась на следующее возражение. Подобные изменения имеют мало шансов распространиться, ибо возникают единично. Открытие инсерционного мутагенеза сняло это возражение. Оказалось, что транспозиции мобильных элементов, приводящие к множественным мутационным событиям, как правило (!) происходят на самых ранних стадиях онтогенеза и ведут к появлению "пучков" мутантов в половых клетках и соответственно множеству мутантных форм в потомстве одной особи (Golubovsky, Ivanov, Green, 1977; Голубовский, Захаров, 1979).

Например, при генетическом анализе инсерционных нестабильных аллелей гена *singed* у дрозофилы мною зафиксирован удивительный случай 100% кластерного появления "мутационных монстров" в потомстве за счет транспозиционного множественного мутагенеза в инициальной стволовой клетке зародышевого пути. Остановлюсь на этом чуде, моделирующем появление уродцев Гольдшмидта, чуть подробнее. Видимой мутацией, возникающей повторно в наших опытах, была мутация *furrovjed* (*fw*) — горбатые слабо жизнеспособные мухи с глубокой бороздой на тораксе и деформированными макрохетами. Она возникла в потомстве X-хромосомы с нестабильной мутацией по гену *singed*, *sn63-15* (аллель крючковидные щетинки). В одном из скрещиваний все потомство самца *sn63-15* несло реверсию в гене *sn* и одновременно было мутантным по гену *furrowed*.

Это событие было вызвано, по всей видимости, транспозицией мобильного элемента на самых ранних стадиях развития: вырезанием его из гена *sn* и одновременным его внедрением в ген *fw*. Сие чудо, когда все потомство одного самца несло мутацию-уродца, снимает обычное возражение Р. Гольдшмидту, а с кем же будет размножаться макромутант? С самим собой, если возникает пучком при инсерционном мутагенезе! (Голубовский, Ерохина, 1977). Эти модельные опыты могут служить генетическим доводом в пользу крылатой фразы палеонтолога-сальтациониста Отто Шиндевольфа (1896–1971): "Первая птица вылетела из яйца амфибий" (цит. по Корочкин, 1999, с. 239).

5.7. Заключение. Наследственная изменчивость в классической и современной генетике

Табл. 6 суммирует представления о наследственной изменчивости в классической и современной генетике. Сопоставление показывает, что необходима ревизия всего комплекса представлений о наследственной изменчивости и, стало быть, ревизия тех эволюционных построений, которые были основаны на положениях классической генетики.

Таблица 6. Сопоставление представлений о наследственной изменчивости в классической и современной генетике

Классическая генетика	Современная генетика
1. Все вновь возникающие изменения — суть мутации, которые связаны с изменением локуса в хромосоме, либо числа хромосом	1. Мутации лишь часть наследственных изменений, которые могут быть вызваны изменением не структуры гена, а его состояния
2. Мутации возникают в потомстве отдельных особей с малой частотой и случайным образом	2. Транспозиции мобильных элементов и вызываемые ими изменения могут быть массовыми, упорядоченными
3. Скорость мутационного процесса относительно постоянна; ген стабилен, устойчив; нестабильность есть род "болезни гена"	3. В природе регулярно происходят вспышки инсерционных нестабильных мутаций, связанные с активацией мобильных элементов
4. Передача наследственной информации возможна лишь в рамках полового размножения	4. Существует внутри- и межвидовой поток генетических элементов при участии вирусов и разных МГЭ
5. Гены хромосом полностью определяют характер действия элементов цитоплазмы	5. Ядерно-цитоплазматические отношения сложны и разнообразны. В цитоплазме есть автономные и полуавтономные генетические элементы с немэнделевским наследованием
6. Эпигенетические изменения встречаются у простейших, а у эукариот касаются в основном соматических клеток	6. У эукариот эпигенетические изменения установлены и могут передаваться через половое размножение
7. Гены сохраняются у гибридов в неизменном "чистом" виде. На этом основана дискретность менделевского наследования	7. В рамках эпигенетической детерминации признаков возможно "слитное" наследование
8. Оба пола в равной мере участвуют в передаче своих наследственных свойств	8. Степень активности генов и хромосом может зависеть от пола, в котором они побывали в предшествующем поколении

9. Ни при каких условиях невозможно наследование приобретенных в ходе индивидуального развития признаков	9. Наследование возможно, когда признак зависит от взаимодействия ОК и ФК элементов
--	---

Глава 6. НЕКОТОРЫЕ ИСТОРИКО-НАУЧНЫЕ УРОКИ

6.1. Лаг-период непризнания в 25–30 лет — инварианта для судьбы крупных открытий

История с более чем 30-летним непризнанием открытия Менделя и затем его одновременным переоткрытием хотя и широко известна, но продолжает активно обсуждаться в историко-научной литературе (Olby, 1985, Гайсинович; 1988, Piegorsch, 1986; Dunn, Carlson, 1985, 1986; Falk, 1995).

Однако судьба открытия Г. Менделя вовсе не является каким-либо уникальным событием не только в истории науки в целом, но даже и в генетике. Почти 100 лет после Г. Менделя в период бурного развития генетики Б. МакКлинток, обобщив свои шестилетние опыты, выдвинула концепцию "контролирующих элементов" (McClintock, 1951). Несмотря на последующие регулярные публикации, работа Б. МакКлинток оставалась либо непонятой, либо недооцененной вплоть до конца 70-х годов. Лаг-период более чем в 25 лет.

То же самое произошло с открытием вирусов, вызывающих рак. Первая публикация Пеутона Роуса (1879–1970) была сделана в 1911 г. Роус (часто пишут Раус) установил, что вирусный агент вызывает перевиваемую саркому у кур. Затем он описал другие опухоли, индуцируемые вирусом. Возражения и скепсис продолжались вплоть до середины 60-х годов. В 1966 г. Роус получил Нобелевскую премию.

Нобелевская премия имеет высокий рейтинг и может служить определенным объективным показателем мирового признания открытия. Хотя, конечно, необходимы оговорки. Так, в 1926 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине получил датский микробиолог и патологоанатом Йоханнес Фибигер (1867–1928) за работу о роли паразитических червей в возникновении опухолей у крыс. Фибигер кормил крыс тараканами, зараженными личинками паразитического червя спироптеры, и у крыс как будто индуцировался рак желудка. Эта работа не оправдала надежд и "не сыграла какой-либо роли в развитии учения о раке как в теоретическом, так и в практическом отношении" (Зильбер, 1968). С другой стороны, за пределами Нобелевской премии, естественно, могут оставаться авторы других выдающихся открытий. С этими оговорками премия заслуженно считается во всем мире высокой экспертной оценкой.

Если проанализировать сведения о присуждении премий в области генетики и сопредельных дисциплин, то оказывается, что открытия делятся на две группы: а) практически сразу же принятые научным сообществом и б) оцененные с лаг-периодом в 30 и более лет. Задержка в присуждении премии Г. Меллеру за искусственное получение мутаций вызвана, видимо, привходящими обстоятельствами. Его открытие, сделанное в 1927 г. сразу же получило заслуженную славу и среди генетиков, и в науке и в обществе в целом (Хесин, 1972).

Таким образом, можно утверждать, что лаг-период в признании выдающихся открытий — закономерное явление в истории науки. Интересно выяснить, каковы инвариантные элементы в истории "непризнаний". Их следует искать, как аргументировано в главе 1, и в самой природе творчества и в социально-психологических факторах, связанных с получением знаний и их передачей.

6.2. Сопоставление судьбы открытий Менделя и МакКлинток

Для понимания судьбы научных открытий и феномена "непризнания" несомненным ориентиром является концепция личностного знания, развитая историком науки и гносеологом Майклом Полани (1985). Обсудив основные положения этой концепции в *гл. 1*, мы покажем ее продуктивность при анализе судьбы двух открытий в генетике — Г. Менделя в середине XIX в. и Б. МакКлинток в середине XX века.

Г. Мендель дал ответ на вопрос, который в то время еще не был задан, не потому ли он так долго оставался без отклика? — предполагает В. В. Налимов (1981). Действительно, известный молекулярный генетик Гюнтер Стент развил представление о "преждевременных открытиях". Это открытия, к которым сообщество не готово или они резко расходятся с доминирующей концептуальной установкой (парадигмой).

К примеру, в 1908 г. английский врач Арчибальд Гаррод, изучая родословные семей с алкаптонурией (больные выделяют мочу красного цвета), пришел к выводу, что больные — это гомозиготы по рецессивному гену, блокирующему одну реакцию азотистого обмена. Случай наследуемого нарушения такого рода А. Гаррод назвал "врожденными ошибками метаболизма". Это было, по существу, предвосхищение концепции "один ген — один фермент". Но поскольку о генах еще ничего толком не было известно, и даже концепция фермента была в зародыше, работа Гаррода осталась незамеченной. "Идеи Гаррода, как и идеи Менделя, видимо, были слишком передовыми. Поэтому они мало повлияли на состояние генетических идей того периода," — считает Г. Стент (Стент, Кэлинджер, 1981).

Можно назвать преждевременным открытое в 1827 г. известным ботаником Робертом Броуном (1773–1858) беспорядочное движение пыльцы в воде. Р. Броун считал, что имеет дело с некими живыми существами. Но вскоре было замечено, что столь же спонтанно в воде двигаются инертные микрочастицы краски кармина. Далее произошло следующее: "Натуралисты уклонились от объяснения этого явления, считая это дело физиков. В свою очередь, физики не считали нужным изучать его. Эти натуралисты, — говорили они, — уверенно не умеют рассуждать и делать выводы. Они же сильно освещают свой препарат в микроскопе, и освещая его, они его нагревают, и тепло вызывает в жидкости нерегулярные движения", — так кратко излагает суть взаимонепонимания Анри Пуанкаре (1983, с. 492). Спустя сто лет физик Жан Перрен сумел истолковать это явление как движение атомов и установил даже число атомов в одном грамме водорода!

Однако, проблему, которой посвятил свою работу Г. Мендель, никак нельзя назвать преждевременной.

Парижская Академия наук в 1861 г. объявила специальный конкурс на тему: "Изучать растительные гибриды с точки зрения их плодовитости, постоянства или непостоянства их признаков". В задачу конкурса входило "проделать ряд точных исследований" и, в числе прочих, ответить на вопрос № 3: "Сохраняют ли гибриды, размножающиеся самооплодотворением в течение ряда поколений, признаки неизменными ... или же наоборот, они всегда возвращаются к формам их предков" (Гайсинович А. Е., 1988). Конкурсы Парижской Академии наук вызвали интерес не только в научном мире.

Как раз годом раньше, в 1860 г., Луи Пастер победил Пуше в знаменитом споре о самозарождении. Влияние победы Пастера на мировоззрение современников было огромным. Победитель конкурса 1861 г. Шарль Нодэн (1815–1899) представил мемуар в 200 страниц под названием "Новые исследования над гибриднойностью у растений". На вопросы, заданные конкурсной комиссией, в работе Ш. Нодэна содержались довольно определенные ответы, а именно:

- 1) в первом поколении гибридов наблюдается сходство всех потомков и их единообразие;
- 2) начиная со второго и последующих поколений происходит "разложение гибридных форм" на исходные родительские типы;
- 3) возврат к родительским формам и появление новых комбинаций связано с разъединением сущностей (наследственных задатков) при образовании пыльцы и яйцеклеток.

Каждый, кто знаком с основами генетики, сразу узнает, что выводы Ш. Нодэна в принципе соответствуют закономерностям наследования признаков, установленным в работе Г. Менделя. Исследование Нодэна, удостоенное премии, сразу же стало хорошо известно. С Ш. Нодэном переписывается и его цитирует сам Ч. Дарвин. В биологической литературе прошлого века "при всяком изложении проблемы гибридизации работа Ш. Нодэна приводилась в качестве последнего слова науки" (Гайсинович; 1988, с. 121).

И все же, почему мы говорим о законах Г. Менделя, а не Ш. Нодэна? Тем более, что работа Ш. Нодэна более солидна, сообщаются данные по многим видам растений, а у Менделя в основном взят один вид — горох. Ответ можно дать такой. Шарль Нодэн установил много интересных и важных фактов и ряд закономерностей. Но смысл или "душа фактов" (выражение Анри Пуанкаре) оставались неясными или размытыми. Разнообразие взятых в опыты форм увеличивало содержание высказываний, но уменьшало их обязательность. То, что было справедливо для льнянки или петунии, не совсем подходило для примулы или дурмана. Создавалось впечатление, которое Нодэн выразил в одной из своих работ: "законы, управляющие гибриднойностью у растений, варьируют от вида к виду, и нельзя делать заключение от одного гибрида по отношению к другому" (цит. по Гайсиновичу, 1988, с. 117).

Несколько повторяя сказанное ранее подчеркнем, почему работа Грегора Менделя считается фундаментом генетики:

1. Грегор Мендель сделал концептуальное открытие: он создал научные принципы описания и исследования гибридов и их потомства (какие формы брать в скрещивание, как вести анализ в первом и втором поколении и т. д.);

2. Грегор Мендель установил законы наследования признаков;

3. Он в неявной форме высказал идею бинарности наследственных задатков, т. е. идею, что каждый признак контролируется парой задатков или генов (как стали их потом называть), которые никуда не исчезают, а лишь рассоединяются при образовании половых клеток и затем свободно комбинируются у гибридов и их потомков.

Парность задатков — парность хромосом — двойная спираль ДНК, таково логическое следствие идей Г. Менделя. Подобные предвосхищения известны в истории науки. В начале XIX века Джон Дальтон (1766–1844) открыл закон кратных отношений и ввел для его истолкования фундаментальное понятие атомного веса. "Атом Дальтона оказался лишь предварительным эскизом атома Резерфорда и Бора. Это в очередной раз доказало — на сей раз в широком масштабе, — что научная теория, если она соответствует реальности, имеет истинные следствия, глубины которых значительно превосходят то понимание, которое вкладывал в теорию ее создатель" (Полани М., 1985, с. 73).

Хотя труды общества естествоиспытателей в Брно были разосланы в 120 научных библиотек мира, а Г. Мендель дополнительно разослал 40 отписок, его статья имела лишь один отклик. Г. Мендель получил ответ от известного мюнхенского ботаника, профессора Карла Нэгели, который сам занимался гибридизацией, выдвинул умозрительную теорию наследственности и ввел термин модификация. К. Нэгели благосклонно оценил большой объем работ Г. Менделя, но резонно посоветовал ему проверить опыты на других видах, ибо, возможно, что "результаты наследования получатся существенно иные".

Совет проверить всеобщность закона на другом виде, на чем настаивал К. Нэгели, выглядел естественным. Сам Г. Мендель в ответном письме признался: "Полученный результат нелегко согласовать с нынешним состоянием науки, и в этих условиях опубликование одного изолированного эксперимента вдвойне рискованно как для экспериментатора, так и для вопроса им защищаемого... Для меня не явилось неожиданностью, что Ваше высококордие будет говорить о моих опытах с недоверчивостью: в подобных случаях я бы поступил так же" (Мендель, 1965, с. 60).

Можно указать на следующие обстоятельства холодного приема работы Г. Менделя:

- а) опыты требовали повторения на других видах, и сам Г. Мендель не смог повторить их на ястребинке по объективной, как теперь ясно, причине (партеногенетическое образование семян);

- б) любой исследователь, занимающийся гибридизацией, мог сходу указать на множество фактов поведения гибридов, выходящих за рамки независимого наследования признаков. Ибо независимо будут наследоваться признаки, у которых контролирующие факторы локализованы в разных хромосомах. Повезло ли Г. Менделю? Ведь он исследовал семь пар признаков у гороха, имеющего 7 пар хромосом, и не обнаружил сцепления. Теперь известно, что две пары признаков, изученных Г. Менделем, сцеплены, причем одна пара сцеплена достаточно тесно, так что это можно было заметить (Голубовский М. Д., 1982; Piegorsch W. W., 1986). По всей видимости,

Мендель если и натолкнулся на некоторые неясные результаты, то сознательно абстрагировался от них на время, дабы сохранить стройную силу закона. В этом его гениальность;

в) исследователи, сталкиваясь с исключениями из правил Г. Менделя, могли не обратить внимания на те строгие условия гибридологического анализа, которыми Г. Мендель ограничил выполнение закона.

Даже если Г. Мендель и наталкивался на исключения (как в случае полимерных признаков), он в глубине души верил, что он открыл общий закон. Истоком его веры служила именно интеллектуальная красота, как критерий истины. Г. Мендель сам ясно указывает на это в первых же строках своей работы: *"Поразительная закономерность, с которой всегда повторялись одни и те же гибридные формы при оплодотворении между двумя одинаковыми видами, дала толчок к дальнейшим опытам, задачей которых было проследить развитие гибридов в их потомках"* (Мендель, 1965, с. 9).

Слова "поразительная закономерность" и "толчок" — ключевые, на них мало обращают внимания историки генетики. А между тем, здесь выражена именно та эмоциональная сторона науки, которая неотделима от объективности. Интуитивно предугаданная Г. Менделем, возможно на основании предварительных скрещиваний, закономерность поразила его своей внутренней логикой и красотой и дала толчок к основным трудоемким семилетним опытам, которые были самым тщательным образом спланированы.

Г. Мендель сначала выбрал подходящий вид растения, самоопылитель — горох, потом ряд лет проводил инбридинг и выбрал линии с четко контрастными признаками. В работе Г. Менделя мы имеем редкий случай, когда исследователь подробно раскрывает свою методологию, посвящая ей специальный раздел статьи: "Выбор подопытных растений".

Красота и строгость числовых соотношений — 3:1, 9:3:3:1, выявленные на горохе, возможность делать предсказания о поведении гибридов и характере расщепления во втором и третьем поколении, гармония, в которую удалось уложить хаос фактов — все это внутренне убеждало Г. Менделя в своей правоте, в том, что найденные им законы имеют всеобщий характер. Оставалось убедить других. Это всегда оказывается самым трудным, как в науке, так и в искусстве.

Работа Менделя не осталась полностью незамеченной. Еще до переоткрытия его законов в 1900 г. на работу был сделан ряд ссылок и среди них в 1881 г. в капитальной сводке Вильгельма Фоке (W. Focke, 1834–1922). Согласно А. Б. Гайсиновичу (1988) В. Фоке упоминает Г. Менделя на протяжении 570 страниц своей книги 15 раз, однако не выделяет его имени среди других. В. Фоке не проник в "душу фактов", руководствуясь менторским выводом: "Ничто так не показало свою никчемность, как поспешные обобщения отдельных наблюдений. Несомненно, можно выдвинуть хорошо обоснованные правила поведения бастардов, но не нужно забывать, что любое из этих правил допускает большее или меньшее число исключений". К. А. Тимирязев, вопрошая, почему указание на работы Менделя в книге В. Фоке не произвело впечатления, пытается этому отыскать внеученные причины.

На самом деле, непонимание или недооценка работы сплошь и рядом имеет место, даже если эта работа опубликована в известном журнале и цитируется. По этому поводу А. Стертевант в своей книге "История генетики" (Sturtevant A., 1965, с. 133) пишет: *"Следует помнить, что неспособность К. Нэгели оценить статью Г. Менделя в 1866 году может быть сравнима с неспособностью К. Пирсона оценить эту же работу в 1904 году. Оба были выдающимися людьми, оба активно изучали наследственность, но обоим результат Г. Менделя казался тривиальным случаем, описания наследования ряда незначительных признаков, ни проливающим свет на общую теорию наследственности"*.

Что касается одновременности переоткрытия работы Менделя в 1900 году, то А. Стертевант справедливо замечает, что одновременно была переоткрыта лишь сама статья Г. Менделя, но смысл и глубина его законов не были поняты сразу полностью ни одним переоткрывателем. Интересно, что на работу Менделя самостоятельно обратил внимание выдающийся ботаник и микробиолог Мартин Бейеринк (1851–1931) — открыватель вируса табачной мозаики и клубеньковых бактерий. М. Бейеринк сообщил об этом своему старшему коллеге Г. де Фризу еще до 1900 г.

Когда прошел лаг-период примерно в 30 лет, появилось множество дополнительных фактов по скрещиванию, были открыты хромосомы, показана их индивидуальность, парность и независимость их комбинирования в мейозе — это создало почву для переоткрытия работы Г. Менделя и для понимания ее фундаментальности. Но нельзя утверждать, что работа Г. Менделя в принципе не могла быть понята и оценена до 1900 г., ведь мы знаем только тот сценарий, который осуществился.

Открытие Барбарой МакКлинток подвижных элементов, способных контролировать состояние гена, оставалось на периферии генетики 25 лет. И даже в столь авторитетной сводке А. Стертеванта, написанной в 1965 г., нет упоминания о работах Б. МакКлинток по подвижным элементам, результаты которых были опубликованы в 1951 г. в трудах самого авторитетного симпозиума. Таким образом, выдающийся, генетик, специально погруженный в историю своей науки, оставляет в стороне открытие, ставшее магистральным для судьбы генетики в последующие десятилетия после опубликования книги в 1965 г.!

Предстанет интерес сопоставить судьбу двух открытий — Г. Менделя и Б. МакКлинток. Дополнительную причину забвения или невнимания к работе Г. Менделя следует искать в области социологии и социальной педологии науки. Здесь действовал, видимо, фактор, который можно условно назвать "эффект генерала". Некая чеховская героиня непременно хотела, чтобы на ее свадьбе был генерал. Пусть даже полувыживший из ума, несущий чепуху, но генерал. Ибо это в глазах людей поднимает социальный статус творимого на глазах людей действия. Научное сообщество подвержено той же самой психологической слабости. Одна и та же идея, высказанная безвестным автором и маститым ученым ("генералом") имеет отнюдь не равные шансы быть воспринятой.

Г. Мендель был неизвестным автором, дилетантом, его работа была напечатана в провинциальном журнале.

Судя по тону упомянутых выше писем его к профессору К. Нэгели, Г. Мендель вполне сознавал различие между дилетантом и профессором университета. Психологически работу дилетанта, "новичка", сообщество воспринимает настороженно и ожидает подтверждений. Когда данные одной работы независимым образом подтверждены другим, затем третьим автором, то это облегчает восприятие нового.

В отношении судьбы открытия Г. Менделя можно представить себе следующий сценарий. Известный мюнхенский профессор ботаники Карл Нэгели получает статью и сопроводительное письмо от неведомого ему каноника монастыря Грегора Менделя. Автор письма, подписавшийся как "каноник монастыря, преподаватель реального училища", пишет, что планирует работать и с ястребинкой, любимым объектом К. Нэгели, и одновременно сетует: "Мне крайне не хватает этих знаний; напряженной работа в школе мешает мне чаще выезжать за город, а во время каникул бывает слишком поздно" (Г. Мендель, 1965, с. 59). Профессор открывает статью и узнает, что цель неизвестного автора — достичь "окончательного решения вопроса, имеющего немаловажное значение для истории развития органических форм". Внешняя непомерность претензий новичка бросается в глаза.

Несмотря на скептицизм, отношение К. Нэгели было благожелательным. Он даже просил выслать для проверки гибридные семена гороха. Но одновременно, к сожалению, выдвинул "встречный план" — повторить опыты на ястребинке. Нет сведений, что К. Нэгели испытал присланные ему Г. Менделем гибриды. Ну а если бы он подтвердил его выводы?

Возможен такой сценарий: публикуется совместная статья Г. Менделя и К. Нэгели, причем в авторитетном журнале. Много шансов за то, что работа за подписью европейски известного ученого обратила бы на себя внимание биологов. Годом рождения новой науки генетики мог в таком случае стать не 1900 г., а скажем 1870 г. В самом факте переоткрытия законов Г. Менделя в 1900 г. и в их взрывном признании есть "эффект генерала". Первой все же появилась статья знаменитого к тому времени Гуго де Фриза! К. Корренс, бывший учеником К. Нэгели, и начинающий исследователь Э. Чермак послали имевшиеся эскизы своих статей в печать, будучи уверены в ответе на задачу. Так ученик, сомневаясь в решении задачи, но узнав ответ, сразу обретает уверенность и отбрасывает сомнения в правильности решения.

Недавно выяснился поразительный факт, окончательно рассеивающий сложившийся миф об "одновременности" переоткрытия законов Г. Менделя. Карл Корренс писал, что он узнал о работе Г. Менделя лишь после 1899 г., когда раздумывал над своими опытами по скрещиванию, проведенными в период с 1896 по 1899 г. Однако при исследовании рабочих журналов Корренса была обнаружена запись с кратким рефератом работы Г. Менделя, датированная апрелем 1896 г.! (Rheinberger H. J., 1995). В этой записи перечислены некоторые пары доминантных и рецессивных менделевских признаков и сделано два кратких резюме: о том, что во втором поколении гибридов по Г. Менделю получается соотношение 3:1 и что доминантные признаки окраски семян проявляются уже у растений F1. Именно последний вывод в то время привлек К. Корренса, ибо он занимался ксениями. А смысл соотношения 3:1 К. Корренса в 1896 г. не интересовал, и он просто "забыл", что читал работу Г. Менделя еще до проведения своих опытов по скрещиванию. Ситуация довольно типичная. Мало знать о фактах, надо проникать в их "душу". Для К. Корренса "озарение" пришло лишь после знакомства с работой маститого ботаника Г. де Фриза.

6.3. О причинах непризнания открытия Барбары МакКлинтон

"Эффект генерала" абсолютно не имел значения в случае с непониманием истинной ценности работ Б. МакКлинтон (1902–1992) по подвижным элементам. Когда она опубликовала в 1951 г. итоги своих 6-летних работ по инсерционному контролю мутабельности, она уже была признанным авторитетом в генетике. Ее работа 1931 г. по цитологическому доказательству перекреста хромосом была признана классической и цитировалась почти во всех учебниках. Высоко оценивались ее исследования по поведению хромосом в мейозе, цитогенетическому доказательству кроссинговера, открытию важной клеточной структуры — ядрышкового организатора. По оценкам Маркуса Родса, из 17 крупных открытий в цитогенетике кукурузы, приходящихся на период 1929 по 1935 г., 10 были сделаны Б. МакКлинтон (Campbell A., 1993).

В 1939 г. Б. МакКлинтон была избрана вице-президентом Американского генетического общества. Весной 1944 она была избрана членом Американской Академии наук — самой престижной организации США. Это был третий случай в истории американской академии, когда избиралась женщина. В ответ на поздравления генетика Трэси Сонне-борна, неканоническим взглядам которого на наследственность она симпатизировала, Б. МакКлинтон писала: "Вы проявили и внимание, и благородство, поздравив меня с избранием в Академию наук. Я должна признаться, что была ошеломлена. Евреи, женщины и негры обычно дискриминируются и не должны ожидать многого. Я вовсе не феминистка, но мне всегда доставляет удовольствие, когда рушатся аналогичные барьеры — для евреев, женщин, негров" (Keller, 1983, с. 114).

И все же, несмотря на то, что авторитет Б. МакКлинтон, в отличие от Г. Менделя был общепризнан, сделанное ею уже в ранге американского академика открытие оставалось непонятым, или в лучшем случае на периферии науки еще 25 лет. Можно указать на следующие причины такого непонимания:

- 1) особенность исследовательского подхода Б. МакКлинтон, ее устремленность к целому, "чувство организма", как определяла сама Б. МакКлинтон свой подход, и как названа научно-биографическая книга о ней (Keller, 1983);
- 2) сложность понимания данных цитогенетики, требующей долгой тренировки, пространственного воображения (как чтение рентгеновских снимков требует специальной подготовки врача-рентгенолога);
- 3) выводы Б. МакКлинтон противоречили ряду основных положений хромосомной теории наследственности, таких как стабильность положения гена на хромосоме, случайность мутаций, их низкая частота, непредсказуемость — эти положения генетики были в фундаменте СТЭ;
- 4) после открытия двойной спирали ДНК и концепции "главной молекулы" произошел резкий сдвиг интересов

в сторону молекулярной генетики, и факторы, молекулярная природа которых оставалась неизвестной, не вызывали особого интереса.

Чувство целого у Б. МакКлинток, ее потрясающая цитологическая интуиция вызывали удивление даже коллег-цитогенетиков. В ответ на замечание ее коллеги М. Родса, как она умудряется, смотря на клетки под микроскопом, видеть столь много, Б. МакКлинток ответила вполне серьезно: "Когда я смотрю на клетку, я чувствую, что погружаюсь в эту клетку и выглядываю оттуда" (Keller, 1983, с. 69). Такого рода слияние субъекта с объектом исследования, погружение в него, как бы растворение в нем, характерно для творческих гениев и в науке, и в искусстве. Именно такого рода погружение лежит в основе неявного имплицитного знания о поведении системы как целого (см. главу 1). И это знание практически невозможно передать другим.

Слову "понимание" Б. МакКлинток придавала особый смысл. Джеральд Финк, специалист в области мобильных элементов дрожжей, вспоминал, как в разговоре с ним Б. МакКлинток повторяла: "Вы думаете, что понимаете это, но на самом деле Вы не понимаете" (Fincham, 1992).

Для нее проникновенное знание деталей, самых мельчайших, служило ключом к целому. Она была убеждена, что чем сильнее фокус увеличения, чем больше внимания к свойствам отдельного растения, индивидуального зерна, отдельной хромосомы, тем в большей степени можно понять целое, общую закономерность. Все исключения должны получить истолкование в рамках постулированной закономерности.

К этому времени, когда Б. МакКлинток получила цитогенетические доказательства перемещения контролирующих элементов по хромосоме, "чувство организма", внутреннее видение у ней было необычайно развито: "Когда вы внезапно видите всю проблему в целом, что-то происходит, вы видите решение еще до того, как вы сможете выразить это словами. Все это происходит бессознательно. Это случалось со мной много раз, и я могу утверждать это серьезно. Я в этом абсолютно уверена" (Keller E. F., с. 103).

Передать такого рода внутреннее видение столь же сложно, как получить ясный ответ от гроссмейстера, почему он выбрал именно этот, а не другой ход в сложнейшей шахматной позиции. Взаимопонимание требует больших усилий и со стороны первооткрывателей, и со стороны сообщества. Сугубо логический, рациональный подход и целостный, включающий интуицию (художественный) подходы часто несовместны, хотя и взаимодополнительны. В прекрасной новелле "Поэт" Карел Чапек создал чудную поэтическую метафору-модель несовместности двух подходов к описанию одного и того же события.

Б. МакКлинток со своей стороны сделала все, что возможно. Она регулярно выступала со своими данными и гипотезой о подвижных элементах на авторитетных международных симпозиумах:

1951 — Колд Спринг Харбор, симпозиум "Тени и хромосомы" (McClintock B., 1951);

1956 — доклад на симпозиуме в Колд Спринг Харборе "Контролирующие элементы и ген" (McClintock, 1956);

1961 — статья в журнале "American Naturalist", где Б. МакКлинток, сразу же вслед за открытием в 1961 г. Ф. Жакобом и Ж. Моно генов-регуляторов, попыталась перебросить мостик между этими открытиями молекулярных биологов на бактериях и регуляцией контролирующих элементов у кукурузы (McClintock B., 1961);

1965 — Брукхэвенский симпозиум, доклад "Контроль действия генов у кукурузы" (McClintock, 1965);

1968 — большая статья в журнале "Developmental Biology" (McClintock, 1968).

Однако, несмотря на все старания, большинству генетиков и молекулярных биологов трудно было оценить ее данные. В лучшем случае реакция была, как в сказанной в 50-е годы полуполюгендарной фразе классика генетики А. Стертеванта "I didn't understand one word she said, but if she says it is so, it must be so!" (Green M. M., 1991; Fedoroff N., 1994). В переводе: "Я не понял ни слова, о чем она говорила, но если это говорит она, значит так и есть". В профессиональной корректности МакКлинток никто не мог усомниться, но почти никто не верил. Гений обладает способностью проникать в такие глубины, которые до поры до времени покрыты для других мраком. Среди второстепенных причин лаг-периода в данном случае можно указать две. Во-первых, надо было затратить усилия, чтобы погрузиться в трудную область цитогенетики кукурузы. Во-вторых, до конца 70-х годов не было возможности начать молекулярное исследование контролирующих элементов. Когда будущий нобелевский лауреат, генетик микроорганизмов Джошуа Ледерберг, в 1952 г. посетил Б. МакКлинток, он вышел от нее со словами: "Боже мой, она или сумасшедшая или гений" (Keller, 1983, с. 142).

Между тем, внешне все выглядело пристойно. В 1965 г. Б. МакКлинток получила Кимберовскую премию, которую присуждает американская академия за выдающийся вклад в область генетики и эволюции (среди награжденных Т. Морган, Ф. Добжанский, Н. В. Тимофеев-Ресовский и др.). Однако, идеи Б. МакКлинток оставались на периферии науки. Любопытна аргументация, к которой прибегали иногда генетики. Так, известный генетик Г. Понтекорво, упоминаемая в своем учебнике об исследованиях Б. МакКлинток, пишет, что они очень интересны, но, возможно, касаются только кукурузы и только некоторых необычных линий кукурузы, как ему в личном разговоре сказал генетик Мангельсдорф (Pontecorvo, 1958, с. 66).

Этот своеобразный полуфрейдистский прием вытеснения, попытка ограничить, локализовать интеллектуальный дискомфорт, вызванный нетрадиционными данными и концепциями Мак-Клинток. Ее идеи оставались на периферии генетики не только в силу трудности передачи коллегам неявного имплицитного знания, но и потому, что не входили в концептуальное поле классической генетики и СТЭ.

Согласно концепции научного поля, факты и идеи сами по себе не решают, какие из них в данный момент доминируют в научном сообществе. Каждый ученый стремится поддержать те научные концепции, которые близки ему персонально. В рамках определенного доминирующего концептуального поля решается, какие факты и вопросы важны, какая методика наиболее адекватна, какие феномены актуальны (Sapp J., 1987). Не убедительность фактов и оригинальность идей нередко предрешает их ценность и распространение, а степень их резонирования силовым линиям концептуального поля.

В этом смысле данные Б. МакКлинток вступали в резкое противоречие с данными классического периода генетики. Из работы Б. МакКлинток следовало, что мутации могут возникать с большой частотой, упорядоченно и

что активность генов находится под контролем регуляторных элементов. Классическая генетика не допускала каких-то генетических элементов, не имеющих строгой локализации и варьирующих в числе.

В своей последней работе Б. МакКлинтон ясно выразила тезис, который противоречит канонам синтетической теории эволюции и который сближал идеи Б. МакКлинтон и Р. Гольдшмидта: *"Не вызывает сомнения, что геномы некоторых, если не всех организмов лабильны и что резкие их изменения могут происходить с большой частотой. Эти изменения могут вести к реорганизации генома и к изменениям в регуляции активности и времени выражения гена. Поскольку способы реорганизации генома за счет мобильных элементов разнообразны, их активация, за которой следует стабилизация, может дать начало новым видам и родам"* (McClintock, 1984).

Ступенями, по которым идеи Б. МакКлинтон передвигались из периферии в центр современной генетики, были концепция оперона и открытие генов-регуляторов, открытие инсерционных мутаций и транспозиций в лабораторных линиях и природных популяциях дрозофилы, обнаружение методами молекулярной генетики инсерционных сегментов и транспозонов у микроорганизмов и мобильных генов у дрозофилы в 1977–1980-х гг. (Хесин, 1984).

Кратко суммируем историко-научные уроки долгого непризнания открытий в генетике. Судьба открытых Грегором Менделем законов наследования признаков (1865) и спустя сто лет открытия подвижных элементов Барбарой Б. МакКлинтон драматична и сходна. Оба открытия, имея фундаментальное значение, оставались в тени более 25 лет, а затем практически одновременно были подтверждены рядом исследователей и быстро стали общепризнанными. В чем причина такого феномена и насколько он закономерен для биологии и науки в целом?

Биология имеет дело со сложными системами, где не только целое много больше суммы частей, но нередко целое определяет части. В постижении свойств целого рациональный или физикалистский подход ограничен. Начальные этапы открытия, толчок к поиску и длительному анализу фактов, выбор экспериментальной системы и, наконец, обоснование гипотезы основаны в значительной мере на интуиции, чувстве красоты и гармонии.

Весь стиль проведения опытов и изложения исходных фактов делают несомненным, что Г. Мендель сначала интуитивно проник в "душу фактов", а затем спланировал серию опытов для того, чтобы озарившая его мозг идея наилучшим образом выявилась. Научное открытие включает три основных элемента: обнаружение глубинной связи между фактами и явлениями, приведение их в систему с помощью гипотез и интродукция открытия в научное сообщество. Третья задача — самая трудная. Красота и строгость числовых соотношений в потомстве гибридов, возможность предсказания убеждали Г. Менделя во всеобщности открытых им закономерностей, хотя опыты были проведены на одном объекте и имели исключения.

Но как убедить других? Другие исследователи могли с ходу указать на "гималаи" фактов, не согласующихся с законами Менделя (сцепление признаков и т. д.). Г. Мендель в глубине души верил, что упрямство многих фактов найдет разумное объяснение в рамках его гипотезы о двоичности и дискретности наследственных факторов. Так и оказалось: парность задатков — парность хромосом — двойная спираль ДНК.

Процесс выдвижения гипотез, в согласии с тезисом Фейерабенда, сродни мифотворчеству. В принятии новой гипотезы в момент ее выдвижения "синдром Пигмалиона" и интуитивный прорыв к целостности неизбежны. Но столь же неизбежен и лаг-период в восприятии нового научным сообществом. Чтобы оно могло воспринять открывшуюся тайну или "новый миф", нужна психологическая готовность, желание проникнуться эмоционально-эстетическими оценками творца! Должен действовать "принцип сочувствия" (см. раздел 1.2.3).

Хотя Б. МакКлинтон в период открытия ею подвижных контролируемых элементов была известным ученым (член Национальной Академии наук США), ее данные казались курьезом или любопытным генетическим раритетом. Б. МакКлинтон верила в общегенетическое значение своей концепции. Однако, скепсис был столь велик, что она отказалась печатать свои статьи в ведущих журналах по генетике.

Принятие ее идей требовало отказа от двух основных постулатов хромосомной теории: точной локализации каждого гена и причин его мутации. Другой фактор задержки в признании открытия Б. МакКлинтон — господство в науке 50–70-х годов сугубо материалистического позитивистского подхода. Поскольку не ясна была материальная (физико-химическая или молекулярная) природа подвижных элементов и механизмы их странных и непредсказуемых прыжков, то подвергались сомнению и все важные генетические следствия, основанные на загадочных свойствах мобильных элементов.

Только когда в конце 70-х годов в молекулярной генетике были материализованы на уровне ДНК открытые ранее методами генализа и цитогенетики инсерционные подвижные элементы, интерес к работам МакКлинтон стремительно возрос.

Для истории науки ценно признание Б. МакКлинтон о важной роли внерациональных личностных моментов в процессе получения и истолкования ее данных. Не следует считать только метафорой слова Б. МакКлинтон, что иногда она чувствовала себя как бы хромосомой, погруженной в клетку или отождествляла себя с изучаемым растением. Это признание находится в полном согласии с концепцией личностного знания М. Полани (см. раздел 1.2) и его тезисом об отождествлении объекта и субъекта в ходе научного творчества (в искусстве подобное отождествление давно известно, например признание Льва Толстого, что он чувствовал себя Анной Карениной, бросающейся под поезд).

Внерациональное личностное знание в принципе не может быть "рецептурным" и рационально обоснованным. Этот феномен лежит в основе лаг-периода в признании новых открытий в биологии и науке вообще.

Глава 7. Медицинская генетика и неканонические формы наследования

В начале 80-х Р. Б. Хесин (1981, 1984) особо выделил три неканонические, немэнделевские формы наследственной изменчивости: (1) цитоплазматическая наследственность, (2) эпигенетическое наследование локальных и общих изменений структуры хроматина и (3) упорядоченные изменения в локусах и участках

хромосом, состоящих из повторов. По одной из современных оценок, лишь для трети всех больных с наследственной патологией можно дать исчерпывающее генетическое истолкование в рамках канонических форм наследования (Hall, 1996). Впечатляющий репертуар неканонического наследования множества патологий впервые собран и проанализирован в сводке В. Пузырева и В. Степанова (1997). Ввиду важных биомедицинских следствий, необходимо рассмотреть случаи неканонического наследования у человека на основе более общих теоретических позиций. В частности, исходя из представленной выше *обобщенной концепции генома и принципа облигатности — факультативности* в его структуре и функции.

Выше мы условились под геномом индивида (или его клеток) понимать всю наследственную систему. К ней относится не только определенный набор структурных ДНК и РНК элементов, но и характер связи между этими элементами, от которой зависит ход онтогенеза в данных условиях среды. Таким образом, для анализа изменчивости важны и структурный, и динамический аспекты организации генома, (гл. 4). В структурном смысле элементы генома естественным образом подразделены на две подсистемы: **облигатные** элементы (гены и их регуляторные комплексы в хромосомах и самовоспроизводящихся органеллах) и **факультативные** элементы, куда входят разного рода ДНК и РНК носители, количество и топография которых варьирует в клетках одного и того же или разных организмов. Вариации или изменения числа и топографии факультативных элементов, в отличие от мутаций, могут происходить закономерно, с большой частотой. Это своего рода оперативная память генома.

7.1. Мобильные элементы, ретровирусы и наследственные изменения

Среди факультативной части генома особое значение в процессах наследственной изменчивости имеют семейства мобильных генетических элементов (МГЭ). Их число и топография в хромосомах каждой особи уникально. Перемещаясь по геному, МГЭ встраиваются в области расположения генов и вызывают инсерционные мутации. У дрозофилы вида *D. melanogaster*, например, доля МГЭ в геноме составляет 12–15% ДНК хромосом. Оказалось, что среди спонтанных мутаций этого вида до 70% связаны с инсерциями, причем перестройки хромосом происходят в основном по местам локализации МГЭ. При некоторых условиях (стресс, изменение ядерно-цитоплазматических отношений, способов размножения) происходят упорядоченные перемещения определенных семейств МГЭ, меняется характер регуляции генома. Поэтому знание особенностей поведения МГЭ в геноме имеет важное значение для выяснения механизмов наследственных изменений и генной регуляции.

Как обстоит дело в этом смысле у человека? На долю собственно генов у человека приходится не более 10% ДНК хромосом (Баранов, 1996). Геном человека населяет специфическое для приматов *Alu*-семейство мобильных элементов. Они имеют размер около 300 н. п. Число их копий в геноме фантастично, около 500 000, что составляет примерно 5% ДНК хромосом. Повторы расположены как по отдельности так и группами или кластерами. *Alu*-элементы относятся к разряду ретроэлементов и перемещаются с помощью образования РНК-копий. В клетках человека найдены их кольцевые ДНК-копии вкупе с другими последовательностями, а также копии *Alu* в местах генных и внутригенных дупликаций. Причины успешной амплификации и расселения семейства *Alu* в геноме человека (в отличие от других приматов) загадочны. Исходя из сопоставления последовательностей ДНК предполагается, что *Alu*-семейство в ходе эволюции возникло путем дупликации из более простого элемента длиной около 130 пар оснований (п. о.), который находится в виде несколько сот тысяч копий в геноме грызунов (Хесин, 1984; Novick, et al., 1996).

В лаборатории Н. В. Томилина в структуре *Alu*-элементов обнаружена повышенная по сравнению с другими элементами генома концентрация сайтов связывания факторов транскрипции. Видимо, это может влиять на характер транскрипции соседних локусов и, стало быть, на степень выражения генов (Kazakov, Tomilin, 1996). Однако, здесь, возможно, действует принцип "слоненка Киплинга" (см раздел 5.6): экспансия *Alu*-элементов в геноме есть результат автогенетических, неселективных процессов, а затем они могут быть использованы в адаптивных целях в ходе коэволюции (Novick, et al., 1996).

Помимо *Alu* в геноме человека обнаружены и другие мобильные элементы, инсерции которых способны вызвать мутации и наследственные патологии. Таков ретротранспозон *THE-1*, имеющий размер 2.3 т. п. о. и фланкированный *LTR*-длинными терминальными повторами. Несколько мутаций, обусловленных инсерциями этого элемента обнаружены в гене мышечной дистрофии (Pizzut, et al., 1992; Горбунова, Баранов, 1996). По аналогии с дрозофилой, не исключено, что в некоторых межпопуляционных межрасовых скрещиваниях возникают явления, сходные с гибридным диагенезом, когда определенные МГЭ, попадая на фон свободный от репрессоров, внезапно активируются и вызывают множественные мутации. Так, интересно, что первый найденный случай внутрисемейных множественных мутаций в локусе мышечной дистрофии Дюшенна описан в межрасовой семье, где в двух поколениях были англо-малайзийский и швейцарско-малайзийские браки (Miciak, et al., 1992).

Геном человека, как и других организмов, не представляет собой закрытую систему. В 1985 г. в составе ДНК хромосом одного эндемичного вида дрозофилы *Drosophila mauritiana*, найденного только на острове Маврикия (Индийский океан, к востоку от Мадагаскара) был обнаружен небольшой мобильный элемент, названный *mariner*. Он относится к группе транспозонов, имеет размер всего около 1330 п. н., обрамлен по краям короткими обратными повторами по 28 п. н., а в середине несет лишь один ген, кодирующий фермент транспозиции. Согласно классификации МГЭ у высших организмов, приведенной в разделе 3.3.5, *mariner* относится к классу транспозонов. В этот класс входят также элементы *P* и *Hobo* у дрозофилы, *Tc-1* у плоских червей и семейство *Ac-Ds* у кукурузы, открытое Б. МакКлинтоком.

Хотя элемент *mariner* встречается не у всех видов дрозофил, он имеет древний эволюционный возраст (200–300 миллионов лет) и обнаружен у таких далеких от дрозофил видов, как бабочки, пчелы, комары, ухвертки. Элемент *mariner* встречается гораздо шире, чем найденный ранее у дрозофил знаменитый *P*-транспозон. Мозаичное или пятнистое распространение — сильный довод в пользу горизонтального переноса. И вот недавно в геноме у

человека найдено два подсемейства мобильных элементов, сходных с *mariner* у дрозофилы. (Oosuki, Belknap, Garlick, 1995). Эта находка, согласно авторам, указывает на неоднократные случаи горизонтального переноса у человека. Человек как вид возник около двух миллионов лет назад, а *mariner*, прежде чем попал в геном человека, существовал к тому времени уже более 200 миллионов лет и совершал свой вояж по геномам далеких видов. Пути горизонтального переноса *mariner* еще совершенно не ясны. Однако, сам факт может служить новым подтверждением тезиса Р. Б. Хесина о потенциальном единстве генофонда всех живых организмов и гипотезы В. А. Кордюма о непрерывном информационном обмене в биосфере (см. разделы 5.3–5.5).

Для медицинской генетики очень важны аспекты инсерционного мутагенеза, связанные с действием ретровирусов. Ретровирусы (и среди них прежде всего онкогенные) представляют собой, как стало ясно уже в начале 80-х годов, один из классов МГЭ, а именно, ретротранспозоны (разделы 3.3.5 и 5.4). Они размножаются с помощью обратной транскрипции, их ДНК-копии встраиваются в разные участки генома, вызывают там мутации. При своих перемещениях ретровирусы способны включать в свой состав другие гены. Встроенные в геном ретровирусные последовательности находят в геноме всех позвоночных. Так, у мышей есть до 20 локусов в хромосомах, содержащих провирус рака молочных желез или его отдельные гены (Жданов, 1990). В процессе эволюции многие ретровирусы расселялись по геномам позвоночных горизонтально, минуя видовые барьеры (Хесин, 1984; Жданов, 1990). По одному из сценариев, вирус ВИЧ попал к человеку сравнительно недавно путем горизонтального переноса от африканских зеленых марышек, затем с колонизацией Африки попал в Америку через перевозимых туда рабов и около 50 лет (как и транспозон Р у дрозофилы) назад стал активно распространяться по планете (Галло, Монтанье, 1988; Эссекс, Канки, 1988). Как было показано в гл. 5 (табл. 5), наблюдаются удивительные параллели между популяционным поведением Р-транспозона у дрозофилы и вызывающего СПИД ретровируса у человека.

Исходя из представлений о ретровирусах как о факультативных генетических элементах, следует ожидать целого спектра их инкарнаций, переходов в разные состояния, по аналогии с тем, что установлено на модельной системе фаг лямбда — бактерия. Еще в начале 60-х годов Ф. Жакоб и Э. Вольман (1962) пришли к пророческому выводу о возможности путем простых мутационных событий получить все промежуточные категории между вирусами как структурами экзогенными, инфекционными и неядерными, и нормальными клеточными генами.

Концепция эписом и плазмид перекинула мост между наследственностью и инфекцией, клеточной патологией и физиологией клетки, между ядерной и цитоплазматической наследственностью. Уместно напомнить (раздел 5.3, рис.7), что для лямбда фагов в экспериментах получено не менее семи разных состояний: 1) вирулентности, приводящей к лизису клетки-хозяина и амплификации фаговых частиц; 2) профага; 3) облигатно-вирулентное или утрата способности к лизогении при повреждении или делеции в локусе "*cI*"; 4) облигатной интегрированности в хромосому бактерии; 5) плазмиды, когда при некоторых делециях в ДНК фаг утрачивает способность образовывать белки оболочки, но сохраняет способность репликации и, наконец, (6 и 7) — образование космид и вирус-химер на основе рекомбинации участков фаговой и разного рода чужеродной ДНК.

Использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) в случае ретровируса ВИЧ дает возможность обнаружить от 1 до 10 инфицированных вирусной ДНК клеток среди популяции в 100 000 неинфицированных клеток. При этом был обнаружен сложный характер взаимопревращений разных форм вирусной ДНК и РНК, напоминающий систему фаг-бактерия. Эти сведения позволяют с более широких позиций подойти к ответу на вопрос: "Где прячется вирус СПИД?", обсуждаемый в одноименной заметке нобелевского лауреата Говарда Темина (Temin, Bolognesi, 1993). С помощью ПЦР показано, что значительная часть клеток лимфоидных узелков у носителей ВИЧ-инфекции инфицирована латентно, то есть несет ДНК вируса, но не образует вирусной РНК и белков.

Интегрированный в геном клетки провирус может быть в нормальном или дефектном состоянии. В первом случае сохраняется потенциальная способность к образованию РНК, вирионов и к инфекционности. Во втором случае вирус СПИД, либо облигатно интегрируется в геном как латентный "молчащий" провирус, либо образует нефункциональные РНК и белки. Эти соображения имеют важное прикладное значение, ибо латентно инфицированные вирусом клетки будут устойчивы к противовирусным препаратам, таким, например, как ингибиторы обратной транскриптазы.

Отсюда следует, что продуманная система мер борьбы против ретровирусов типа ВИЧ должна вестись в рамках представлений внутриклеточной популяционной генетики. Необходим количественный анализ разных тканей и в разные сроки после начала инфекции с целью определить долю клеток с нормальными или дефектными провирусами, клеток, содержащих ранние и поздние вирусные РНК, и общий пул свободных вирусных частиц. Только такие комплексные знания дадут возможность успешного контроля за вирусной инфекцией (Temin, Bolognesi, 1993).

Вирусы и вирусные нуклеиновые кислоты обладают мощным и специфическим мутагенным действием. Они вызывают вспышки нестабильных мутаций за счет активации собственных для вида-хозяина мобильных элементов. При этом каждый вид вирусных нуклеиновых кислот имеет свою специфику: активировать определенные МГЭ и вызывает нестабильные мутации преимущественно в определенном наборе локусов-мишеней. Данные выводы были получены в многолетних генетических опытах С. М. Гершензона и его коллег и затем были подтверждены на молекулярном уровне (Gazaryan, et al., 1987). Возникновение нестабильных мутаций нередко наблюдается в ряду поколений после вирусного воздействия.

Эти исследования имеют чрезвычайно важные биомедицинские следствия: "Если принять во внимание, сколь универсально распространены вирусы в окружающей человека среде, и как часто он сталкивается с ними, например, когда болеет насморком, гриппом, корью, когда ему делают разные профилактические прививки, когда вирусные препараты применяют для борьбы с вредными насекомыми и т. п., приходится признать, что мутагенность вирусов представляет весьма серьезную проблему, требующую тщательного изучения" (Гершензон, Александров, Малюта, 1975). Отсюда, в частности вытекает необходимость заменить применяемые при

иммунизации ослабленные вирусные вакцины на чисто белковые препараты.

7.2. Наследственные изменения и онтогенез

Наследственная система особенно чувствительна к возникновению вариационных и эпигенетических изменений на самых ранних этапах развития индивида. В связи с этим возникает вопрос, какой момент онтогенеза у млекопитающих, к которым относится человек, можно считать началом развития особи. С эмбриолого-генетической точки зрения начало развития следует относить не к моменту оплодотворения и образованию зиготы, а включить в него весь оогенез, протекающий у самок предшествующего поколения (Светлов, 1968; Хесин, 1984; Рафф, Кофмэн, 1986).

П. Г. Светлов предложил у организмов с половым размножением особо выделять проэмбриональный период, который начинается со стадии формирования половых клеток и заканчивается оплодотворением. При образовании яйцеклетки, наряду с мейозом, происходит детерминация хода развития будущей особи: морфологических осей, типа симметрии, кортикального слоя цитоплазмы и обособление ее участков, соответствующих будущим органам. По словам П. Г. Светлова, "в ооците имеется как бы каркас, отражающий наиболее общие черты архитектоники строящегося организма". Этот вывод подтвержден с открытием генов гомеобокса, материнская активность которых уже на уровне яйцеклетки определяет будущую архитектуру особи.

После оплодотворения во внутриутробном развитии плода выделяют три этапа (Шабалов, 1995): бластогенез — первые две недели после оплодотворения; эмбриогенез — с момента имплантации бластоцисты до сформирования плаценты, с 16-ого до 75-ый день; фетогенез — с 12-ой недели внутриутробной жизни до родов (с 76-ого по 280-ый день). Первичные половые клетки или гоноциты обнаруживаются уже в конце бластогенеза, а их детерминация происходит еще раньше. Таким образом, условия, в которых происходила беременность у бабушки, могут влиять на возникновение и проявление наследственных изменений у внучатого потомства!

Это обстоятельство экспериментально было доказано в модельных опытах П. Г. Светлова на мышах при исследовании характера выражения мутации микрофтальмии. Материнское влияние через цитоплазму яйцеклетки испытывает множество наследуемых признаков. Через цитоплазму экстрахромосомно могут наследоваться в потомстве изменения в проявлении и выражении разных генов, вызванные однократным внешним воздействием (раздел 5.2.2). Сходное наследственное изменение свойств цитоплазмы происходит под действием некоторых хромосомных генов, как это изучено для ситуации гибридного дисгенеза. Некоторые механизмы такого рода наследуемых по материнской линии изменений могут быть основаны на "внутриклеточной популяционной генетике" (Хесин Р. Б., 1984), например, на различиях в соотношении разного рода автономных и полуавтономных цитоплазматических элементов, оргanelл, плазмид, регуляторных нуклеопротеидных комплексов и белков.

Зигота на стадии двух пронуклеусов и первых делений имеет ослабленный "геномный иммунитет", она становится как бы промискуитетной для включения в геном чужеродных ДНК-носителей. В этот же период, видимо, с повышенной частотой происходит активация мобильных элементов и возникают инсерционные нестабильные мутации. Они возникают пучками еще на стадии стволовых клеток, приводя к гонадно-соматическому мозаицизму (Green, 1967; Golubovsky, Ivanov, Green, 1977; Golubovsky, 1980; Голубовский, 1985; Герасимова, 1990).

Эти сведения важны для эпидемиологии мутационного процесса у человека, например, при оценке возможного увеличения частоты мутаций после вирусных пандемий. Вирусы и их нуклеиновые кислоты при попадании в клетку индуцируют инсерционные мутации. Можно ожидать, что при вирусной пандемии (например, эпидемии гриппа) частота соматических мутаций и разного рода аномалий развития повышена у лиц, родившихся в год или спустя год пандемии. Оценку же частоты генеративных мутаций (в гаметах) следует проводить уже во внучатом поколении. Это соображение вошло в учебник неонатологии (Шабалов, 1995).

7.3. Переключение генов и импринтинг в аспекте медицинской генетики

Импринтинг представляет собой явление хромосомной памяти, когда геномы (в узком смысле этого термина — наборы хромосом), отдельные хромосомы или определенные локусы "помнят" свое происхождение, пришли ли они от мужского или женского родителя. В более общем виде импринтинг определяют как зависимое от пола обратимое изменение характера активности геномов, хромосом или отдельных локусов, которое наследуется в ряду поколений (Баранов, 1988; Сапи-енца, 1990; Peterson, Sapienza, 1993). В зародышевом пути или в стволовых клетках — предшественницах гамет следующего поколения старые отпечатки "стираются", а затем в ходе гаметогенеза снова происходит запоминание или запечатление в соответствии с тем полом, в котором образуются новые гаметы. Таким образом, пол-специфичные эпигенетические изменения опознаются, декодируются, а потом вновь кодируются по женскому или мужскому типу. Иными словами, это явление эпигенетической изменчивости, когда наследуемые изменения не затрагивают текста ДНК и являются обратимыми.

С середины 60-х годов, когда была сформулирована концепция генной регуляции, стало очевидным, что дифференциация клеток и тканей в онтогенезе основана на дифференциальной регуляции генной активности. В каждом эпигенетическом феномене обычно можно и нужно выделить три составляющих или регуляторную триаду: 1) **сигнал**, который действует на ген переключатель, 2) **восприятие сигнала** рецепторной областью гена-переключателя (*switch gene*) и выбор этим геном одного из альтернативных режимов функционирования; 3) **поддержание** выбранного состояния в ряду клеточных поколений с помощью батареи генов фактор (температура, плотность популяции, наличие цитобионта) либо генетический фактор, как, например, соотношение половых хромосом и аутосом или присутствие определенного гена-регулятора. До сих пор широко распространена неточность или ошибка — говорить лишь о средовой регуляции, когда средовой фактор является лишь сигналом,

упуская из виду всю триаду и непереносимость гена-переключателя. Примером может служить интересная статья Д. Гродницкого (2000), где обсуждается переопределение пола у равноногих ракообразных, когда генотипически мужские особи становятся самками в случае размножения в цитоплазме бактерии-цитобонта *Wollbachia*.

Типичным примером эпигенетической триады регуляции: *сигнал — восприятие сигнала локусом-переключателем — поддержание выбранного состояния*, являются детерминация пола, инактивация одной из X-хромосом в соматических клетках у самок млекопитающих и хромосомный (генный) импринтинг. Эти сложные события происходят по сходному эпигенетическому сценарию. Он включает иерархическую цепь или каскад явлений, запускаемых всего одним ключевым геном, способным находиться в разных состояниях.

7.3.1. Эпигенетика детерминации пола

В случае детерминации пола у дрозофилы цепь эпигенных изменений расшифрована до молекулярного уровня. Можно сравнить основные принципы генетики пола у дрозофилы и у человека. Сравнение весьма уместно, ибо, напомню, хромосомные болезни у человека были на четверть века ранее открыты и смоделированы на дрозофиле.

У дрозофилы самки имеют при оплодотворении генотип XX, а самцы XY. В X-хромосоме локализован основной ген-переключатель *Sxl*, способный под действием генотипического сигнала быть в двух альтернативных состояниях. У самок продукт гена всегда активен, у самцов — неактивен. Соответственно, самки имеют генотип Sxl^+/Sxl^+ , а самцы — Sxl^0/Y . Делеционные, инсерционные или точковые мутации "утраты функции" (loss of function) гена-переключателя *Sxl* в гомозиготе детальны у самок, но жизнеспособны у самцов. И, напротив, конститутивные мутации типа "приобретение функции" (gain of function), когда *Sxl* не способен переходить под действием сигнала в неактивное состояние, — летальны у самцов.

Переключатель *Sxl* имеет два промотора: ранний и поздний. При импульсной активации первого промотора под действием сигнала у самок синтезируется РНК-связывающий белок. Затем этот белок (по типу эпигена — раздел 4.6.) регулирует правильный сплайсинг собственной РНК с позднего промотора. В итоге синтезируется функционально активный белок SXL. Этот белок, в свою очередь, регулирует правильный сплайсинг и синтез функционально активного ДНК-связывающего продукта гена *tra*, *transformer* — первого в каскадной цепи пол-определяющих генов. У гомозиготных мутантных самок *tra/tra* происходит реверсия пола, а у самцов мутация никак не проявляется, ибо в норме у них ген не активен. Таким образом, активное состояние Sxl^+ гена-переключателя передается по цепочке к генам, запускающим половую дифференцировку.

Еще на заре генетики было установлено, что сигналом для детерминации пола у дрозофил служит хромосомный баланс: соотношение половых хромосом и аутосом. В статье, красноречиво названной "Сигнал детерминации пола или как мухи считают до двух" Томас Клайн (dine, 1993) анализирует, современный смысл понятия "хромосомный баланс". В X-хромосоме локализованы два особых гена (*sisA* и *sisB*), названных "нумераторы", которые кодируют ДНК-связывающие белки и доза которых имеет важное сигнальное значение для статуса гена-переключателя. Оба гена транскрипционно активны с самого начала развития и их продукты активируют *Sxl* во всех клетках сомы. Активация раннего промотора переключателя *Sxl* зависит от концентрации *Sis*-белков, количество которых в 2 раза больше у XX-эмбрионов, нежели у XY. Таким образом, несколько размытое понятие "хромосомный баланс" получает конкретное молекулярное истолкование. Оценивается число нумераторов через концентрацию их продуктов. Соответственно оценивается число X-хромосом с нумераторами/

Если взять за основу эпигенетическую триаду: *сигнал — восприятие сигнала геном-переключателем — поддержание выбранного состояния*, то можно сопоставить механизмы детерминации пола у человека и дрозофилы. У обоих видов женский пол имеет конституцию XX, а мужской — XY. Однако, у дрозофилы возникающие иногда при нерасхождении половых хромосом особи генотипа XXY имеют женский пол, а у человека — мужской (синдром Клайнфельтера). Y-хромосома человека несет ген *SRY*, одно присутствие которого определяет развитие по мужскому типу (Lyон, 1993). Ген этот клонирован, показано, что он кодирует ДНК-связывающий белок и что повреждение гена ведет к реверсии пола у генотипически мужских особей XY.

До начала 90-х годов полагали, что присутствия нормального гена *SRY* необходимо и достаточно для детерминации мужского пола. Однако были обнаружены особи XX с реверсией пола, не несущие вовсе ДНК Y-хромосомы. Как объяснить их происхождение?

Критический анализ этой проблемы дан в работе группы французских генетиков (McElreavey, 1993). На основе изучения статуса гена *SRY* у почти 100 индивидов XX с реверсией пола, а также родословных, где выщепляются особи с реверсией, пола авторы предложили "регуляторную каскадную гипотезу" определения пола у человека и других млекопитающих. В основе лежит известная схема с иерархией действующих генов: сигнальный ген (негативный регулятор) — основной ген-переключатель — гены, дифференцирующие пол по мужскому или женскому типу. Предполагается, что, пол-детерминирующий фактор *SRY*, найденный у самцов всех изученных млекопитающих, есть на самом деле сигнальный ген. Его продукт представляет собой ДНК-связывающий белок, который относится к группе белков, регулирующих транскрипцию. Согласно гипотезе, *SRY* у самцов подавляет транскрипцию или резко снижает активность ключевого гена-переключателя, обозначенного как *Z*. Но если у дрозофилы сигналом переключения состояния гена *Sxl* служит соотношение X-хромосом и аутосом, то у человека ген *SRY* является доминантным геном-супрессором, подавляющим активность аутосомного переключателя *Z*, и тем самым сдвигающим развитие зиготы в сторону мужского пола. Таким образом, оказывается, что основной ген-переключатель, от которого зависит выбор полового развития, у человека еще не найден!

Пол-детерминирующее действие гипотетического гена *Z* у человека принципиально сходно с аналогичным геном *Sxl* у дрозофилы. В обоих случаях переключатель должен быть активен у самок и выключен у самцов. Данная гипотеза дает возможность объяснить обширный спектр отклонений в развитии пола и делать предсказания. Например, загадочное появление фенотипических мужчин с кариотипом XX и отсутствием гена

SRY, но с тестикулярными тканями или истинных гермафродитов может быть связано с разного рода мутациями гена *Z*. С другой стороны, если произошла мутация в гене *Z*, которая делает его нечувствительным к ингибирующему действию *SRY*, $z,^{insensitive}$, то следует ожидать реверсии пола среди мужских генотипов *XY*, *SRY*⁺; *Z*⁺/*Z*⁺. Подобные мутации (их называют конститутивными) должны быть доминантными и проявлять свое действие уже в гетерозиготе.

Действительно, недавно была описана группа пациентов генотипа *XY* со специфическими скелетными аномалиями и реверсией пола, которые имели разного рода мутации в аутосомном гене *SOX9* (хромосома 17q). Эти мутации были доминантными, как и следовало ожидать в соответствии с гипотезой. Кроме того, продукт данного аутосомного гена также как и гена *SRY* относится к группе ДНК-связывающих белков и функционально активен в гонадных клетках Сертолли. Возможно, найдены два первых гена в каскадной эпигенетической цепи, контролирующей детерминацию пола у человека (Sinclair, 1995).

Установлено, что область белка *SXL*, ответственная за связывание с ДНК у млекопитающих эволюционно консервативна. Поэтому поиск ключевого гена-переключателя происходит и на модельных животных объектах. У свиней, коз, лошадей, например, описаны рецессивные аутосомные мутации интерсексуальности с исходно женским генотипом *XX*. Этого следует ожидать в случае мутации в гипотетическом ключевом гене *Z* (McElreavey, et al., 1993).

7.3.2. Инактивация X-хромосомы как эпигенетическое изменение

Другим примером эпигенетических изменений, протекающих по известному сценарию сигнал — выбор одного из альтернативных состояний — поддержание, является инактивация одной из двух X-хромосом у самок млекопитающих. Путем инактивации одной из X-хромосом у самок млекопитающих происходит компенсация дозы генов, локализованных в X-хромосомах. Молекулярный механизм X-хромосомной инактивации, цитологически установленной в 1961 году, оставался загадкой вплоть до недавнего времени (детальный обзор: Нестерова, Закиян, 1994). В 1996 году молекулярно-генетическими методами была подтверждена правильность ранее высказанной гипотезы, что в основе явления инактивации X-хромосомы лежат разные транскрипционные состояния одного гена-переключателя (Penny, et al., 1996; Lyon, 1996).

В X-хромосоме имеется центр инактивации *Xic* (*X-inactivation centre*), от которого в обе стороны распространяется сигнал инактивации X-хромосомы в генотипе самок. В пределах этого центра есть ген, обозначаемый у человека как *XIST*, а у мышей — *Xisi* (*X — inactive specific transcript*). Если этот ген-переключатель в хромосоме транскрипционно активен (состояние *Xist*⁺), то в данной хромосоме запускается центр инактивации, и затем инактивация распространяется в обе стороны от центра на всю ее длину (так называемая цис-регуляция). В итоге X-хромосома с активированным центром становится генетически инертной, и тем самым дозы сцепленных с полом генов у двух полов выравниваются (феномен дозовой компенсации).

Если ген *XIST* в данной X-хромосоме "молчит", то она не инактивируется. Как же происходит переключение состояния локуса? Сценарий здесь принципиально сходен с тем, как переключается состояние гена, детерминирующего пол у дрозофил (у самок дрозофил, имеющих генотип *XX*, ген *Sxl* включен, а у самцов *XY* — выключен). С областью расположения центра инактивации *Xic* связаны три функции, контролируемые отдельными генетическими элементами: 1) оценка числа X-хромосом, которые должны быть инактивированы — "счетный механизм", 2) выбор конкретных X-хромосом, в которых запускается работа центра и 3) распространение процесса инактивации на всю X-хромосому.

Предполагается, что в нормально работающей X-хромосоме центр инактивации с геном *XIST* выключен. В каждой клетке имеется ограниченное количество супрессирующего фактора, который, связываясь с рецепторным участком центра инактивации, "заглушает" работу центра. Когда с помощью делеции был удален участок в 7 т. п. о. в первом экзоне гена *Xist* у мышей, то такие X-хромосомы с нулевым аллелем *Xist*⁰ оставались всегда активными. У самок-гетерозигот *Xist/Xist*⁰ проявлялись только те сцепленные с полом мутации, которые находились в хромосоме с нефункциональным геном *Xist*⁰ (Penny D. G., et al., 1996). В норме *Xist* локус не кодирует белок, но с него считывается РНК размером в 15–17 т. п. о. Эта РНК остается в ядре, будучи ассоциированной с неактивной X-хромосомой и выступает в роли сигнала для цис-инактивации соответствующей X-хромосомы.

Таким образом, в пределах центра инактивации есть рецепторный участок, который чувствителен к соотношению X-хромосом и аутосом. Если оно равно 1:2, то запускается работа гена *Xist*. Его РНК-транскрипт подавляет активность X-хромосомы, в которой расположен работающий *XIST(Xist)* ген.

У млекопитающих известны случаи неслучайной инактивации X-хромосомы. У австралийских сумчатых инактивируется отцовская X-хромосома. А у межвидовых гибридов полевок рода *Microtus* обычно инактивируется та X-хромосома, которая содержит блок гетерохроматина (Нестерова, Закиян, 1994). Нельзя исключить, что подобные отклонения не могут возникнуть при некоторых мутационных изменениях генома у человека.

7.3.3. Геномный импринтинг и аномалии оплодотворения

Наиболее яркое выражение импринтинга у млекопитающих — это функциональная некомплементарность мужских и женских геномов. В начале 80-х годов в лаборатории английского эмбрионетика М. Сурани (M. Surani) из Кэмбриджа в опытах на мышах разработал микротехнику, позволяющую производить удаление и трансплантацию пронуклеусов на уровне оплодотворенной яйцеклетки. После удаления мужского или женского пронуклеуса восстанавливали диплоидность путем подавления первого деления дробления цитохалазином (см. обзоры: Баранов, 1988; Solter, 1988). Развитие таких гиногенот и андрогенот останавливалось на самых ранних

стадиях. Если гаплоидному андрогенетическому зародышу трансплантировать другой мужской пронуклеус, развитие шло только до стадии нейрулы.

Поразительные по красоте и убедительности опыты были произведены в той же лаборатории с искусственным получением триплоидов в оплодотворенной яйцеклетке, и затем с избирательным удалением либо женского, либо мужского дополнительного ядра. У готовой к оплодотворению яйцеклетки млекопитающих мейоз блокирован на одной из конечных стадий (у человека, к примеру, на стадии метафазы II), и образование второго полярного тельца (конечная стадия мейоза) происходит после начала проникновения спермия в ооплазму. При искусственном подавлении второго полярного тельца в момент оплодотворения получали триплоидные зиготы с тремя пронуклеусами, из которых два женских и один мужской. Затем диплоидный набор восстанавливали, удаляя либо один из женских, либо мужской пронуклеус. В первом случае развитие шло нормально, тогда как во втором случае (вариант гиногенеза) зародыш мог достигать периода органогенеза, но затем неминуемо погибал.

Эти и другие сходные опыты убедительно показали, что у млекопитающих нормальное развитие возможно только при сочетании мужского и женского геномов, и что эти геномы, имея один и тот же набор генов, эпигенетически различны. Существенно прикладное значение этих данных для понимания ряда аномалий в репродукции человека. Следует иметь в виду, что: а) триплоидия — самая частая геномная аномалия у человека; б) у человека при оплодотворении регулярно, с определенной частотой происходит естественный андрогенез; в) в основе злокачественного перерождения клеток трофобласта (хорионэпителиомы), лежат явления, связанные с эпигенетической наследственностью, геномным импринтингом.

Феномен импринтинга приводит к тому, что в клетках трофобласта преимущественно активен мужской геном. Поэтому партеногенетическое развитие останавливается прежде всего ввиду невозможности развития трофобласта. Выдвинута интересная гипотеза, что у женских особей млекопитающих риск хорионэпителиомы уменьшается вследствие инактивации в их ооцитах генов, необходимых для роста и развития трофобласта (Varmuza, Mann., 1992). Импринтинг — это как бы механизм защиты самок от собственных яйцеклеток, у которых таким образом блокируется партеногенез.

Первое деление оплодотворенной зиготы является и первым делением созревания, так что особых сигналов к началу развития нет. Партеногенез и разные варианты оплодотворения и развития встречаются у большинства групп животных. Чемпионом, видимо, является палочник рода *Bacillus*, у которого, как обсуждалось в разделе 2.2.3 (рис. 1) в естественных условиях встречаются пять вариантов стратегии размножения: обычное половое, гибридогенез, партеногенез, гиногенез и андрогенез.

Относительно нормальным вариантом бесполого размножения у человека можно рассматривать образование из одной зиготы двух и более близнецов (монозиготные близнецы). На пути других вариантов размножения у млекопитающих в процессе эволюции возникли барьеры. Но они не абсолютны. В последние 15–20 лет выяснилось, что у человека достаточно регулярно происходит андрогенез в двух его вариантах — диспермия и диандрия. Однако это приводит к аномалиям репродукции и развития в силу хромосомного и геномного импринтинга.

Среди аномалий кариотипа, приводящих к спонтанным абортам, триплоидия после трисомии и моносомии занимает третье место (Назаренко, 1993). Триплоидия — наиболее частая геномная аномалия. С нею связаны 1,2% всех клинически распознаваемых беременностей и около 6% всех спонтанных аборт в первом триместре беременности (Lindor, et al., 1992). По данным исследования С. А. Назаренко (1993), в Томской области среди 200 спонтанных абортусов было найдено 12 случаев триплоидии (6%) и 5 диплоидно-тетраплоидных абортусов. Анализ происхождения дополнительного хромосомного набора у триплоидов оказался совершенно неожиданным и непредсказуемым. Примерно у 80% триплоидов дополнительный набор хромосом имеет отцовское происхождение.

Результат развития резко различен в зависимости от источника дополнительного набора хромосом. Эмбриогенез, хотя и аномальный, происходит только у тех триплоидных продуктов оплодотворения, у которых находятся два материнских набора и один отцовский. В случаях же диспермии, когда дополнительный набор хромосом пришел от отца, зародыш не развивается, а происходит кистозное разрастание ворсинок хориона (производных трофобласта), называемое пузырьным заносом (hydatidiform mole или "гидатидиформный моль").

Цитогенетический анализ заносов принес новые неожиданности. Частота заносов довольно ощутима и в США составляет 1:500 родов, причем для женщин в возрасте старше 40 лет риск возрастает до 9% (Lindor, et al., 1992). Заносы по морфо-эмбриологическим критериям удалось разделить на две группы: частичные и полные. В первом случае гидрофобные разрастания захватывают лишь часть ворсинок. В случае же полных заносов не образуется ни зародыш, ни какие-либо эмбриональные ткани. Вместо них наблюдаются скопления наполненных жидкостью ворсинок хориона, напоминающие виноградные гроздья. Эти образования abortируются, однако отдельные клетки из них могут быть занесены кровотоком в другие ткани и органы и привести к злокачественному росту.

По данным С. А. Назаренко (1993), среди около 200 абортусов было найдено 4 случая полных и 8 частичных заносов, общая частота примерно 6%. Частичные заносы имеют обычно триплоидный кариотип с двумя разными отцовскими наборами (андрогенная триплоидия). Тогда как полные заносы имеют диплоидный набор хромосом, причем оба набора оказываются отцовскими по своему происхождению. То есть, налицо феномен *регулярно происходящего естественного андрогенеза у человека!* Здесь в полной мере проявляются феномен импринтинга и разные эпигенетические потенции мужского и женского геномов. Диплоидный андрогенез у человека, происходит двумя путями: 1) *диспермия*, когда зигота образуется при слиянии двух попавших в яйцеклетку спермиев — таковы около 25% всех полных заносов; 2) *андрогенез*, в остальных 75% случаев, когда проникший в ядро мужской пронуклеус претерпевает дополнительное митотическое деление и затем оба митотических гаплоидных продукта сливаются, восстанавливая диплоидию, в итоге образуются так называемые "гомозиготные" заносы. Они имеют генотип либо 46,XX, либо 46,XY.

Ниже приведены обобщенные сведения о характере развития зиготы при разных вариантах оплодотворения. Эти данные ясно указывают на действие импринтинга и эпигенетическую некомплементарность женских и мужских геномов (Ben-Shetrit A., et al., 1995).

Анализ цитогенетики, а в будущем и молекулярной генетики, разных форм заноса в целях пренатальной диагностики очень важен. При полном заносе риск хориоэпителиомы чрезвычайно велик, при частичном заносе риск такой же, как в норме. Для установления дифференцированного диагноза и выбора правильной формы лечения С. А. Назаренко (1993) разработал схему комплексного обследования беременных женщин при подозрении на пузырный занос.

Открытие естественного андрогенеза у человека ставит перед медицинскими генетиками, специалистами в области репродукции человека и педиатрами ряд проблем, которые еще ждут своего решения на основе современных методов. Каков конкретный механизм нарушений развития при триплоидии и пузырных заносах? Какую роль играет изменение в соотношении X-хромосом и аутосом и как происходит в этом случае процесс X-хромосомной инактивации? Как проявляется хромосомный и генный импринтинг в случае частичных и полных заносов, какова роль генотипа в аномалиях воспроизведения?

Оплодотворение — это сложный многоступенчатый процесс, в который вовлечены гены, действующие уже на уровне гамет. Имеются косвенные данные о наличии наследственных факторов, которые передаются через отца функционируют в процессе оплодотворения в мужских гаметах и повышают вероятность диатермии и андрогении. На фенотипическом уровне это приводит к специфической аномалии воспроизведения, когда в некоторых родословных наблюдается прямое отцовское влияние на склонность к рождению близнецов с одновременным частичным бесплодием. В этих же родословных ожидается появление третьего типа близнецов: не моно- или дизиготных, а полуторазиготных; в то же время среди сибсов близнецов возможны первичные химеры (Голубовский, Голубовская, 1984; Голубовский, 1984, 1986).

Вариант развития зиготы	Ткань трофобласта	Эмбрион	Особенности развития
Норма	Норма	Норма	Быстрый рост плаценты
Полный пузырный занос (диспермия и диандрия)	Гиперплазия	Отсутствует	Очень быстрый рост плаценты; риск хориокарциномы в 4000 раз выше нормы
Тератома яичника; диплоидный гиногенез	Отсутствует	Дезорганизация	Рост эмбриональных тканей разных типов
Частичный пузырный занос; андрогенная триплоидия	Гиперплазия	Рост замедлен, деформации	Плацента растет быстрее, чем в норме, но хориокарцинома не образуется
Триплоидия; два материнских генома	Рост замедлен	Рост замедлен, множественные аномалии	Раннее спонтанное абортирование

7.3.4. Импринтинг хромосом и генов

Патогенез некоторых наследственных аномалий связан с импринтингом определенных хромосом и генов (Сапиенца К., 1990). Наиболее изученным примером заболеваний, этиологически связанных с импринтингом, являются синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана. Оба синдрома обусловлены изменениями дозы и противоположным импринтингом одного и того же района длинного плеча хромосомы 15. Делеция этого сегмента в материнской хромосоме, как и отцовская дисомия по хромосоме 15 (то есть когда обе хромосомы 15 у пациента от отца) приводят к синдрому Ангельмана (резкие судорожные движения, умственная отсталость, неадекватная смешливость). Напротив, дисомия материнской хромосомы 15 и делеция отцовской копии сегмента приводят к синдрому Прадера-Вилли (умственная отсталость, ожирение, низкий рост и непропорционально малый размер рук и ног). Эти два сопряженных в цитогенетическом смысле заболевания могут быть связаны с реципрокными различиями в импринтинге двух соседних генов, расположенных в районе сегмента 15q11-13. Один из генов, причастных к развитию синдрома Прадера-Вилли, был клонирован у человека и у мышей. Он кодирует один из полипептидов ядерного рибонуклеопротеина, вовлеченного в передачу сигнала между нейронами. Ген имеет длину в 25 т. н. п., включает 10 экзонов. Он активно экспрессируется на хромосоме отцовского происхождения, но метилирован на материнской хромосоме (Пузырев, Степанов, 1997).

Использование трансгенных модельных животных, главным образом, мышей, где изучаемый ген, сцепленный с известным геном-репортером (его присутствие определяется по специфической окраске) и поставленный под контроль индуцируемого промотора (например, с помощью теплового шока), искусственно вводится в геном определенной линии, дало новые большие возможности для изучения импринтинга. На мышах установлен противоположный импринтинг двух соседних генов *Igf2* и *H19* (Peterson, Sapienza, 1993; Ben-Shetrit, et al., 1995). Изменение характера активности гена *Igf2* (инсулино-подобный ростовой фактор) драматически влияло на ход самых ранних этапов развития. В начальных стадиях развития материнский ген выключен и активен лишь отцовский ген. У мышей был получен дефектный аллельный вариант гена *Igf*, и показано, что если в гетерозиготу эта мутация привнесена со стороны отца, рождаются мыши-карлики с 40% редукцией веса тела. Тот же самый ростовой дефект наблюдается у мутантных гомозигот.

Аналогичный ген у человека, обозначаемый как *IGF-II*, экспрессируется лишь в отцовской хромосоме. Продукт этого гена связан с пролиферацией клеток плаценты. Ген высокоактивен в тканях трофобласта из пузырного заноса. Критическую роль в период имплантации яйцеклетки у человека играет активность другого гена *H19*. Он

тесно сцеплен с геном *IGF-II* (район 11p15.5), но импринтируется противоположным образом — активен материнский аллель.

Получены данные об участии импринтинга в возникновении определенных видов детских раковых заболеваний — эмбриональной рабдосаркомы, опухоли Вильмса (рак почек) и остеосаркомы. В этих случаях первичным механизмом в патогенезе является инактивация рецессивного антионкогена именно в отцовской хромосоме (Сапиенца, 1990). Импринтинг причастен и к хорее Гентингтона. Это неизлечимое нейродегенеративное заболевание, наследуемое доминантно, обычно поражает людей старше 40 лет. Однако, примерно в 10% случаев болезнь развивается еще в детском возрасте. При этом 9 из 10 больных детей получают мутантный ген от отца.

В процессах импринтинга предложено разделять гены импринтируемые и импринтирующие, то есть те, которые подвергаются импринтингу и те, которые контролируют импринтинг (Peterson, Sapienza, 1993). К последним относятся гены, продукт которых представляет собой ДНК-связывающие белки. Они присоединяются к рецепторным участкам импринтируемых генов и влияют на степень их метилирования или степень компактизации данного сегмента хромосом. Несомненна связь феномена импринтинга с известным в генетике эффектом положения генов.

7.4. Новый тип нестабильных мутаций

В рамках мобильной генетики установлены разные случаи направленных изменений генов. Хорошо известны регулярно происходящие в ходе онтогенеза перемещения иммуноглобулиновых генов при развитии В-лимфоцитов — продуцентов антител. Механизм такого рода перемещений состоит в локальных рекомбинациях по сигнальным повторенным последовательностям (Хесин Р. Б., 1984).

Вообще, можно считать за правило, что в пределах участков с повторенными блоками ДНК наблюдаются аномалии основных *матричных* процессов — транскрипции, репликации или трансляции, а также аномалии основных *генетических* процессов — рекомбинации, репарации и сегрегации (Прокофьева-Бельговская А. А., 1986; Хесин Р. Б., 1984). В отношении поведения подобных районов хромосом можно говорить об автогенезе на уровне ДНК (см. обсуждение в разделах 5.1 и 5.6). Хорошо изучены, например, упорядоченные изменения, связанные с повторами при селекции клеток в условиях повышенных доз цитостатиков. В этом случае можно предсказать последовательность событий. Участок хромосомы, где расположен ген устойчивости многократно умножается, амплифицируется, затем блоки tandemно повторенных генов могут отделиться от хромосомы и оказаться в цитоплазме как кольцевые плазмиды или линейные микрохромосомы (см. раздел 4.4.1).

Помимо Alu элементов геном человека насыщен микросателлитными последовательностями, состоящими из tandemных ди-, три- и тетра-нуклеотидных повторов. Число их в геноме достигает 30–40 тыс., они встречаются в среднем через каждые 1000–1500 нуклеотидов (Nadir, et al., 1996; Баранов, 1996). В последнее десятилетие обнаружено, что нестабильное поведение некоторых генов, приводящих к довольно распространенным наследственным заболеваниям, связано со скоплением в кодирующих районах соответствующих генов определенных тринуклеотидных повторов. Среди этих заболеваний — мышечная дистрофия Дюшена, болезнь Гентингтона, синдром ломкой X-хромосомы. На примере последнего дефекта мы разберем некоторые интересные особенности этого типа нестабильности.

7.4.1. Экспансия повторов: парадоксы нестабильности

В 1943 была описана сцепленная с полом умственная недостаточность, поражающая в основном мужчин (синдром Мартина-Белл). В 1969 году обнаружено, что у многих пациентов в культуре клеток в условиях повышенного содержания фолатов X-хромосома пациентов обладает повышенной ломкостью в определенном участке. В последующем этот участок был точно цитогенетически локализован в районе Xq27.3.

После синдрома Дауна синдром ломкой X-хромосомы (или *FraX* — *Fragile X*) является наиболее частым наследственным дефектом, приводящим к умственной отсталости. У мужчин он встречается с частотой 1/1500 и в более легкой форме поражает и женщин с частотой 1/2500. В 1991 г данный ген было клонирован и обозначен как *FMRI* (*FraX Mental Retardation* — умственная отсталость, связанная с ломкой X-хромосомой). Молекулярный анализ показал, что необычные особенности наследования этого синдрома связаны с расположенным в гене блоком триплетных повторов CGG (Jordan B., 1991; Mandel J. L., Heitz, 1992; Reiss A. L., et al., 1994).

Вначале полагали, что женщины, гетерозиготные по *FraX* хромосоме нормальны, но потом оказалось, что у 30% из них проявляется умственная отсталость. Одна из аномалий наследования этого дефекта носит название "парадокс Шермана": в 20% семей у мужчин-носителей *FraX* синдром не проявляется, но пройдя одно поколение через дочерей-гетерозигот, *FraX*-хромосома вызывает заболевание у внуков. Иными словами, происходит как бы автогенетическое предсказуемое усиление действия мутации в ряду поколений или *антиципация* (упреждение).

Клонирование гена во многом прояснило его необычное поведение и привело к необходимости помимо нормы и мутации различать состояние *премутации*. К норме относят индивидов с числом внутригенных тринуклеотидных повторов CGG от 6 до 46. Если число повторов составляет 52–100, такой генотип диагностируют как *премутантный*. Семейный анализ показал, что у носителей премутации разброс по размеру повторенного блока в следующих поколениях закономерно возрастает. Чем длиннее блок повторов, тем выше риск перехода в потомстве к полной мутации. Наконец, когда число повторов значительно превышает 200–250, это приводит к *полной мутации*: умственной отсталости у всех мужских носителей такого варианта гена и снижению умственной активности у примерно 50% женщин; ломкость X-хромосомы в культуре клеток повышается до 80–90%. Наблюдается нестабильность гена по числу повторов в соматических и половых клетках.

У полных мутантов триплетный блок CGG и весь район данного гена подвергается метилированию, что

приводит к инактивации гена: отсутствию транскрипции и белка FMR1. Именно отсутствие нормального продукта гена *FMR1*, а не само по себе увеличение повторов приводит к фенотипическому дефекту, ибо были обнаружены редкие нормальные особи, у которых число повторов достигало мутантного уровня, однако по какой-то причине блок не был метилирован (Reiss, et al., 1994).

Причины, приводящие к амплификации тринуклеотидного повтора неясны. Связь характера мутантного выражения гена с числом повторов дает возможность молекулярной пре- и постнатальной диагностики заболевания. Интересны результаты популяционного и семейного анализа молекулярного статуса *FMR1* гена. Тестирование 977 генетически несвязанных индивидов по числу повторов у них и их потомков дало частоту премутации 1 на 510. Однако, некоторые варианты *FMR1* гена с числом повторов более 46 не подвергались амплификации в следующем поколении (Reiss, et al., 1994). Это указывает на роль генотипа в контроле генной нестабильности, что хорошо установлено в модельных опытах на дрозофиле.

Молекулярный анализ необычного поведения нестабильных генов, вызванных экспансией тринуклеотидных повторов, интересен с позиций общей и эволюционной генетики. Впервые представление об особом лабильном состоянии наследственных факторов ввел создатель мутационной теории Гуго де Фриз. Его статья, опубликованная в 1913 г. "Типы скрещиваний у энотер" содержит раздел "Гипотеза о лабильных генах". Де Фриз сделал вывод, что помимо активного и неактивного состояния наследственных факторов следует выделять и лабильное состояние. Оно встречается гораздо реже, "находится в причинной связи с процессом мутирования" и характеризует случаи, где наблюдается повышенная мутабельность (Г. де Фриз, 1932, с. 116).

К сходному выводу в начале 50-х годов пришла Барбара МакКлинток в результате анализа супермутабельности у кукурузы (разделы 3.3, 4.6.3). Она впервые связала поведение нестабильных генов с подвижными контролирующими элементами и показала, что эти элементы, в частности *Spm*, могут находиться в разных динамических состояниях: активном, неактивном и третьем — лабильном или программированном (McClintock, 1965, 1978, 1984; Федорофф, 1984).

Обнаружена молекулярная подоплека разных состояний *Spm*-элемента. В его промоторной области есть два регуляторных участка, составленные из повторов, которые способны метилироваться и блокировать транскрипцию элемента. Если все блоки повторов деметилированы, элемент неактивен. В лабильном состоянии метилирована только часть повторов, и в зависимости от степени метилирования меняется поведение и характер выражения *Spm*. Переход элемента из лабильного в активное состояние может происходить в ходе онтогенеза в соматических клетках, а также постепенно — в ряду поколений (Fedoroff, et al., 1995).

Таким образом, и у кукурузы, и у человека нестабильность и появление предмутационных состояний связаны со сходной структурно-функциональной организацией локусов: наличием в их составе блоков повторов, их способностью к метилированию и зависимостью активности гена от уровня метилирования его повторов. Несомненно, что спектр явлений в области медицинской генетики, связанный с неканоническим наследованием будет расширяться. Надеюсь, что проведенный в данной работе концептуальный анализ эволюции взглядов в генетике на наследственность и изменчивость поможет читателю лучше ориентироваться в этой области.

Общее заключение

Настоящая работа посвящена научно-историческому исследованию современной генетики в ее взаимодействии с эволюционной теорией. Основное внимание уделено анализу глубоких революционных изменений в системе взглядов на организацию генома и наследственную изменчивость в процессе перехода от классической к современной генетике. Рассмотрена содержательная сторона ряда новых непредсказуемых открытий, которые привели к концепции динамического генома. На этой основе предложен новый концептуальный подход к организации наследственной системы.

Синтетическая теория эволюции опиралась на моргановское представление о том, что наследственные изменения связаны лишь с мутациями генов, их числа и положения в хромосоме. Развиваемая автором в течение ряда лет концепция исходит из представлений о геноме как системе взаимодействующих между собой информационных макромолекул и существовании разных форм наследственной изменчивости.

Геном естественным образом подразделяется на две подсистемы — облигатных и факультативных компонентов (ОК и ФК), каждая из которых имеет свои особенности изменчивости. Помимо мутационной, следует выделять вариационную и эпигенетическую (эпигенную) формы наследственных изменений. Деление наследственной памяти на постоянную и оперативную, воплощенное в виде генов и генных комплексов, с одной стороны, и множества факультативных элементов, с другой стороны, а также динамический способ хранения и передачи наследственной информации — все это обеспечивает разнообразные неканонические формы и пути наследственной изменчивости и преобразования генотипа, которые не знала или не допускала классическая генетика и базирующаяся на ней СТЭ.

На заре молекулярной генетики был распространен тезис: "что верно для бактерии, то верно для слона". Теперь этот тезис можно перефразировать: "что верно для бактерии, неверно даже для дрожжей". Открыто удивительное разнообразие в организации и функционировании наследственного аппарата, начиная от вирусов и кончая высшими эукариотами. В статье с характерным названием "Новые выкрутасы ДНК" научный обозреватель журнала "Scientific American" приводит характерные слова одного из основателей молекулярной генетики, нобелевского лауреата Джошуа Ледерберга: "Теперь следует считать большим везением, что нам вообще удастся найти какие-либо обобщения. Невероятно, чтобы мы отыскивали какие-либо общие принципы, которые имели бы абсолютное универсальное действие" (Rennie J., 1993).

В генетике и биологии, изучая разнообразие форм живых организмов на всех уровнях их организации, разумно, видимо, руководствоваться принципом, который давно сформулирован религиозными мыслителями и на который

постоянно указывал А. А. Любищев: "единство целого при свободе частей". Так организована и функционирует и клетка в целом, и ее наследственная система. Таков же принцип организации совершенного человеческого общества.

Структура и функция генома, характер его изменчивости — лишь частный случай биологической организации и биоразнообразия. Прогресс знаний в этой области может быть основан лишь на гармонии рационального, эмоционального и интуитивного способов научного познания (Баранцев, 1994). Изучение истории генетики, особенно в ее взаимодействии с эволюционной проблематикой, показывает эвристичность гносеологических принципов, развитых М. Полани, П. Фейерабендом, а в отечественной философии науки — А. А. Любищевым, Ю. А. Шрейдером, Р. Г. Баранцевым, на которые во многом опирался автор.

Обосновано положение, что каждое новое открытие в генетике, начиная с законов Грегора Менделя, мутационной теории Гуго де Фриза, работ В. Иогансена, Н. И. Вавилова, С. С. Четверикова может быть представлено как ограничение тех или иных постулатов классической дарвиновской концепции или селектогенеза. Прежде всего это касается ограничения положения о ведущей роли отбора. Возникшая в 30-е годы эволюционная концепция (СТЭ), объединившая селектогенез с хромосомной теорией наследственности, требует в этом смысле пересмотра ввиду очевидной неполноты последней и серии открытий, приведших к представлению о динамичном геноме.

Одно из важных концептуальных положений современной генетики состоит в открытии способности наследственной системы к "естественной генетической инженерии" (термин J. Shapiro). Клетка в ответ на вызов среды переходит на режим генетического поиска и реорганизации структуры и функции генома. Проблему возникновения спонтанных наследственных изменений следует рассматривать в аспекте взаимодействия в системе среда — факультативные — облигатные элементы.

Реакция клеточного генома на вызов среды (в широком смысле слова) двухэтапна. В ответ на относительно слабые (немутационные) воздействия среды реагирует сначала подсистема факультативных элементов, в которой возникают вариации в их числе и топографии. Эти изменения пограничны между наследственными и ненаследственными и обратимы. И лишь на втором этапе изменения затрагивают гены и генные комплексы. Многие транспозоны эукариот организованы как эпигены и имеют динамические механизмы авторегуляции их числа и активности. В рамках вариационной и эпигенетической изменчивости возможно наследование признаков, модифицированных у особей в ходе онтогенеза. В современной эволюционной генетике открыты автогенетические механизмы, которые могут определять направление и ход эволюции в разных филетических линиях. Одним из таких автогенетических механизмов является наращивание ДНК и увеличение доли факультативных элементов в геноме. Это создает основу для эволюционного потенциала, которым обладают виды с большим геномом, и последующего "сброса" ДНК. Перераспределения в составе и топографии облигатных и факультативных элементов изменяют характер генной регуляции и представляют собой характерную особенность процесса макроэволюции.

Наблюдаемые регулярно в природе активация мобильных элементов, а также характер их транспозиций в онтогенезе, снимают выдвигающиеся ранее возражения против гипотез сальтационного видообразования, основанных на быстрой реорганизации генома и характера его морфогенетической регуляции, на возникновении макромутаций или системных мутаций.

Современная генетика представляет солидную основу и для вывода, который сделали авторы, рассмотревшие проблемы на стыке генетики, эмбриологии, эволюции: *"Мы освободились от концепции эволюции путем создания новых генов в результате постепенного замещения нуклеотидов и вынуждены искать механизмы эволюции на уровне организации генов и их экспрессии в процессе онтогенеза, с тем чтобы объяснить быстрые и глубокие изменения морфологии"* (Рэфф Р., Кофмен Т., 1986, с. 74).

В шестой главе книги с научно-исторических позиций рассмотрен процесс восприятия новых открытий в генетике. Сопоставление научных судеб ученых-первооткрывателей Грегора Менделя в XIX веке и Барбары МакКлинтон в XX веке показывает, что задержка (лаг-период) в признании ряда крупных открытий в науке есть закономерность ее динамики. Она состоит в том, что проникновение творца в тайны природы основано в значительной мере на эмоциональном и интуитивном началах и не может быть полностью рационально обосновано. Постигание нового со стороны других членов сообщества требует активных усилий в соответствии с принципом сочувствия.

Скепсис членов научного сообщества и его нежелание быстро отказываться от старых, но еще работающих постулатов в пользу новых и необычных — нормальное инерционное явление. Лаг-период в 20–30 лет в признании крупных открытий есть одна из закономерных особенностей в динамике научного знания.

В последней главе показано, что анализ эволюции взглядов на проблемы организации генома, расширение представлений о путях и формах наследственной изменчивости позволяет не только ориентироваться в современной мобильной или "подвижной" генетике и идущих в ней дискуссиях, но имеет самое непосредственное отношение к актуальным вопросам теории и практики медицины, в особенности медицинской генетики и педиатрии.

Литература

- Агол В. И.** Репликация и транскрипция вирусных геномов // Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот. М.: Высшая школа, 1990. – С. 260–333.
- Акифьев А. П.** Острова в океане или парадоксы эволюции генома // Знание–сила. – 1995. – № 8. – С. 28–38.
- Александров В. Я.** Проблема поведения на клеточном уровне (цитозология) // Успехи совр. биол. – 1970. – Т. 69, вып. 2. – С. 220–240.
- Александров В. Я.** Реактивность клеток и белки. – Л.: Наука, 1985. – 317с.
- Александров Д. А.** Юрий Александрович Филиппенко как генетик-эволюционист // Эволюционная генетика. – 1982. – С. 3–21.
- Александров Ю. Н., Голубовский М. Д.** Роль вирусов и экзогенной ДНК в естественном мутационном процессе: экспериментальное исследование на дрозофиле // Генетика. – 1983. – Т. 19. – № 11. – С. 1818–1827.
- Альтштейн А. Д., Каверин Н. Н.,** 1980. О происхождении вирусных генетических систем // Журн. Всесос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. – 1980. – Т. 25. – №3. – С. 383–390.
- Апаньев Е. В.** Молекулярная цитогенетика мобильных генетических элементов *Drosophila melanogaster* // Итоги науки. Мол. биол. – М. – 1984. – Т. 20. – С. 65–105.
- Антонов А. С.** Растения и животные — «живые ископаемые» // Природа. – 2000. – №10. – С. 73–78.
- Антонов А. С.** Предисловие // Эволюция генома. – М.: Мир, – 1986. – С. 5–8.
- Антонов А. С.** Генетические основы эволюционного процесса. М. – 1983.
- Астауров Б. Л.** К итогам моей научной деятельности в области генетики. // Историко-биологические исследования. М.: Наука, – 1978. – С. 114–160.
- Астауров Б. Л.** О генетике и ее истории // Вопр. истории естествознания и техники. – 1987. – №3. – С. 79–87.
- Ауэрбах Ш.** Проблемы мутагенеза. – М.: Мир, 1978. – 463 с.
- Бабков В. В.** Московская школа эволюционной генетики. – М.: Наука, 1985. – 215 с.
- Баев А. А.** Нобелевские премии по химии. П. Берг, У. Гилберт, Ф. Сенгер. // Природа. – 1981. – № 1. – С. 101.
- Баранов В. С.** Хромосомный импринтинг и межхромосомные взаимодействия в раннем развитии млекопитающих // Усп. соврем. биологии. – 1988. – Т. 105. – Вып. 3. – С. 393–406.
- Баранов В. С.** Молекулярная диагностика наследственных болезней // Природа. – 1996. – № 5. – С. 26–35.
- Баранов В. С., Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев.** Геном человека и гены предрасположенности. (Введение в предиктивную медицину). – СПб.: "Интермедика", 2000.
- Баранцев Р. Г.** Наука — искусство — мораль (Из переписки А. А. Любищева и Б. С. Кузина, 1944–1970) // Филос. и социол. мысль. – 1989. – № 9. – С. 94–108.
- Баранцев Р. Г.** Динамика как путь к синтезу // Семидинамика. – СПб.: – 1994. – С.13–21.
- Баранцев Р. Г.** Предпосылки новой парадигмы в трудах А. А. Любищева. В сб. Любищевские чтения. – Ульяновск: – 1997 – С. 29–30
- Баранцев Р. Г.** Признание — сочувствие — доверие. В сб. Любищевские чтения. – Ульяновск: – 2000.
- Баранцев Р. Г., Калинин О. М.** Математика в научной деятельности А. А. Любищева // Александр Александрович Любищев. – Л.: Наука, 1982. С. 65–80.
- Беляев Д. К., Гиляров М. С., Татариннов Л. П.** По поводу книги В. А. Кордюма "Эволюция и биосфера" // Природа. – 1985. – № 1. – С. 120–122.
- Берг Л. С.** Труды по теории эволюции. – Л.: Наука, 1977. – 387 с.
- Берг Р. Л.** Мутация "желтая" *yellow* в популяциях *Drosophila melanogaster* г. Умани // Вестник ЛГУ. – 1961. – Сер. биол. – Т. 3. – С. 77–89.
- Берг Р. Л.** Эволюция и генетика. – Новосибирск: Наука, 1993.
- Бергельсон Л. Д.** Возрождение липидологии: надежды и тревоги // Химия и жизнь. – 1988. – №5. – С. 30–35.
- Бердников В. А.** Молекулярные аспекты видообразования // Методологические и философ. проб. биологии. – Новосибирск: Наука, 1981. – С. 123–137.
- Бердников В. А.** Основные факторы макроэволюции. – Новосибирск: Наука, 1990. – 250 с.
- Бердников В. А.** Эволюция и прогресс. – Новосибирск.: Наука, 1991. – 192 с.
- Бердяев Н. А.** Истоки и смысл русского коммунизма. – М.: Наука, 1990. – 222 с.
- Биология** вирусов животных. – М.: Мир, – 1977. – Т. 2.
- Бирштейн В. Л.** Цитогенетические и молекулярные механизмы эволюции позвоночных. – М.: Наука, 1987.
- Бляхер Л. Я.** Проблема наследования приобретенных признаков. М.: Наука, 1971. – 183 с.
- Богданов Е. А.** Менделизм или теория скрещиваний. – М.: Моск. с.-х. ин-т, 1914.–626с.
- Боркин Л. Я., Даревский И. С.** Сегчатое (гибридогенное) видообразование у позвоночных // Журн. общ. биол. – 1980. – Т. 41. – С. 485–506.
- Босток К. Д., Самнер Э.** Хромосома эукариотической клетки. – М.: Мир, 1981.–598 с.
- Босток К. Д., Тайлер-Смит К.** Изменение геномной ДНК в клетках, устойчивых к метатрексату // Эволюция генома. – М.: Мир, 1986. – С. 79–100.
- Вавилов Н. И.** 1940. Отчет Института генетики за 1939 г. // Вавиловское наследие в современной науке. – М.: Наука, 1989. – С. 318.
- Вавилов Н. И.** Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости // Классики современной генетики. – М.: – 1968.
- Вавиловское наследие** в современной биологии. – М.: Наука, 1989.
- Вахтин Ю. Б.** Эпигенетическая изменчивость соматических клеток / В кн.: Физиологическая генетика. – Л.: 1976. – С. 225–236.
- Вахтин Ю. Б.** Генетическая теория клеточных популяций. – Л.: Наука, 1980.–167 с.
- Вахтин Ю. Б.** Диссимбиотическая концепция старения. – Л.: Ин-т цитологии и генетики, – 1985. – 65 с.
- Верховский Л. И.** Этюды о биологической памяти // Химия и жизнь. – 1984. – С. 64–70.
- Войнов И. Н.** Пространственные перемещения вирусов в биосфере // Минск: Беларусь, 1984. – 140 с.
- Болькенштейн М. В.** Трактат о лженауке // Химия и жизнь. – 1975. – №10.
- Воронцов Н. Н.** Роль вирусов в видообразовании животных // Природа. – 1975. – №4. – С. 107.
- Воронцов Н. Н.** Рец.: В. А. Кордюм. Эволюция и биосфера. – Киев: Наукова Думка, 1982 // Мол. биол. – 1984. – Т. 18. – С. 855–857.

- Воронцов Н. Н.** Теория эволюции: истоки, постулаты и проблемы. М.: Знание, 1984.–62 с.
- Воронцов Н. Н.** Постепенное или внезапное видообразование: "или-или" или "и-и"? // Дарвинизм: история и современность. – Л.: Наука, 1988а. –С. 87–103.
- Воронцов Н. Н.** Макромутация и эволюция: фиксация гольдшмитовских макромутаций как видовых и родовых признаков // Генетика. – 1988б. – Т. 24. – №6. – С. 1081–1087.
- Воронцов Н. Н., Голубовский М. Д.** Популяционная и эволюционная генетика в СССР в вавилонское время (1917–1941) // Вавилонское наследие в современной биологии. – М.: Наука, 1989. – С. 270–298.
- Гайсинович А. Е.** Зарождение и развитие генетики. – М.: Наука, 1988.
- Галл Я. М.** Становление эволюционной теории Чарлза Дарвина. – СПб.: Наука, 1993.
- Галло Р. К.** Первый ретровирус человека // В мире науки. – 1987. – №2. – С. 44–56.
- Галло Р. К., Монтанье Л.** СПИД в 1988. – В мире науки. – № 12. – С. 8–19.
- Гаманьков А. В.** Синтез или противоречие // Природа. – 1990. – № 4. – С. 73–79.
- Гвоздев В. А., Кайданов Л. З.** Геномная изменчивость, обусловленная транспозициями мобильных элементов, и приспособленность особей *D. melanogaster* // Журн. общ. биологии. – 1986. – Т. 47. – С. 51–63.
- Гвоздев В. А., Кайданов Л. З.** Системные изменения мобильных элементов в геноме *Drosophila melanogaster*, сопровождающие процессы селекции // Молекул. механизмы генет. проц. – М.: Наука, – 1990. – С. 26–36.
- Гейзен Г. и др.** Движение ДНК через генетические барьеры: явление корончатых галлов. В сб.: Мобильность генома растений. – М.: Агропромиздат, 1990. – с. 18–55.
- Генетические основы селекции клубеньковых бактерий.** (Ред. Б. В. Симаров). – Л.: Агропромиздат, 1990.
- Геодакян В. А.** О структуре эволюционирующих систем // Проблемы кибернетики. – 1972. – Вып. 25. – С. 81–91.
- Георгиев Г. П.** Гены высших организмов и их экспрессия. – М.: Наука, 1989. – 254 с.
- Георгиевский А. Б.** Эволюция адаптации. – Л.: Наука, 1989.
- Герасимова Т. И.** "Транспозиционные взрывы" при дестабилизации генома у *Drosophila melanogaster* // Молекулярные механизмы генетических процессов. – М.: Наука, 1985. – С. 13–19.
- Герасимова Т. И.** Транспозиционные взрывы, транспозиционная память и их возможное эволюционное значение // Молекулярные механизмы генетических процессов. – М.: Наука, 1990. – С. 99–108.
- Гершензон С. М.** Некоторые замечания о рецензии Б. М. Медникова и А. В. Яблокова на книгу В. А. Кордюма "Эволюция и биосфера" и об ответе В. А. Кордюма на эту рецензию // Цитол. и генетика. – 1984. – Т. 18. – №1. – С. 72–73.
- Гершензон С. М.** Мутации. – Киев: Наукова Думка, 1991. – 112 с.
- Гершензон С. М.** Происхождение и эволюция пола // Природа. – 1991. – №1. – С. 24–30.
- Гершензон С. М., Александров Ю. Н.** Мутагенное действие природных и синтетических полинуклеотидов и проблема направленных мутаций // Журн. общ. биол. – Т. 43. – №6. – С. 747–763.
- Гершкович И.** Генетика. – М.: Наука, 1968.
- Гизатулин Ф. Ш., Лезин Г. Е., Бабынин Э. В.** Индуцированный голодом мутагенез у *Salmonella typhimurium* // Генетика. – 1995. – Т. 31. – №10. – С. 1380–1385.
- Глебов О. К.** Генетическая трансформация соматических клеток. – Л.: Наука, 1989. – 351 с.
- Глушакова Т. И.** Развитие представлений об индивидуальности хромосом. – М.: Наука, 1983. – 120 с.
- Голубовский М. Д.** Некоторые аспекты взаимодействия генетики и теории эволюции // Методологии и философ. пробл. биологии. – Новосибирск: Наука, 1981. – С. 69–92.
- Голубовский М. Д.** Судьба открытия Менделя и принцип красоты // Знание — сила. – 1982. – №6. – С. 43–47.
- Голубовский М. Д.** Критические исследования в области генетики // Александр Александрович Любищев. – Л.: Наука, 1982. – С. 52–62.
- Голубовский М. Д.** Родословная, в которой многоплодие сочетается с бесплодием // Генетика. – 1984. – №6. – С. 1052–1054.
- Голубовский М. Д.** Организация генов и формы наследственной изменчивости эукариот // Усп. соврем. биологии. – 1985. – Т. 100. – Вып. 6. – С. 323–339.
- Голубовский М. Д.** Отцы и близнецы // Природа. – 1986. – № 3. – С. 23–34.
- Голубовский М. Д.** Классическая и современная генетика: эволюция взглядов на наследственную изменчивость // Эволюционная биология (Труды Санкт-Петербург, общества естествоиспыт.). – 1994. – Т. 90. – вып.16. – С. 37–47.
- Голубовский М. Д.** Эволюция представлений о наследственности: Старые и новые дискуссии. В кн.: Эволюционная биология: история и теория – СПб., 1999.
- Голубовский М. Д.** Ревизия проблемы наследования приобретенных признаков. – В сб.: XII Любищевские чтения. – Ульяновск: 2000.
- Голубовский М. Д., Иванов Ю. Н., Захаров И. К., Берг Р. Л.** Исследование синхронных и параллельных изменений в генофонде природных популяций плодовых мух *Drosophila melanogaster* // Генетика. – 1974. – Т. 10. – № 4. – С. 72–82.
- Голубовский М. Д., Беляева Е. С.** Вспышка мутаций в природе и мобильные генетические элементы: Изучение серии аллелей в локусе *singed* // Генетика. – 1985. – Т. 21. – №10. – С. 1662–1670.
- Голубовский М. Д., Голубовская И. Н.** Возможные цитогенетические механизмы прямого отцовского влияния на близнецовость у человека и их следствия: гипотеза // Генетика. – 1984. – №6. – С. 1043–1051.
- Голубовский М. Д., Ерохина И. Д.** Мутационный процесс в линиях с супермутабельными аллелями локуса *singed* у *Drosophila melanogaster* // Генетика. – 1977. – Т. 13. – №7. – С. 1210–1219.
- Голубовский М. Д., Захаров И. К.** Совместные реверсии двух нестабильных мутаций в X-хромосоме *Drosophila melanogaster* // Генетика. – 1979. – Т. 15. – №9. – С. 1599–1609.
- Гольдшмит Р.** Основы учения о наследственности. – СПб.: Изд-во Девриена, 1913. – 428 с.
- Грант В.** Эволюция организмов. – М.: Мир, 1980. – 407 с.
- Грант В.** Видообразование у растений. – М.: Мир, 1984. – 528 с.
- Гродницкий Д. А.** Концепция зародышевой плазмы Августа Вейсмана как основная причина неадекватности неodarвинизма // Ж. общ. биол. – 2000 – №61(4). – С. 371–378.
- Даревский И. С.** Эпистандартная эволюция и гибридогенное видообразование у пресмыкающихся // Журн. общ. биологии. – 1995. – Т. 56, – №3. – С. 310–316.
- Даревский И. С., В. В. Гречко, Л. А. Куприянова.** Ящерицы, размножающиеся без самцов. // Природа. – 2000. – № 9. – С. 61–67.
- Дарвинизм: история и современность** / ред. Э. И. Колчинский, Ю. И. Полянский. – Л.: Наука, – 1988. – 231 с.
- Докинз Р.** Эгоистичный ген. М.: Мир, 1993.

- Дулитл У. Ф. Четырнадцать месяцев концепции "эгоистичной ДНК" // Эволюция генома. – М.: Мир, – 1986. – С. 13–39.
- Евгеньев М. Б. Повторяющаяся фракция ДНК в геноме *Drosophila lummei*, влияющая на репликацию и поведение хромосом в митозе // Молекул. биол. – 1982. – Т. 16. – вып. 3. – С. 626–631.
- Евгеньев М. Б., Ениколопов Е. Н., Пеунова Н. И. Транспозиция мобильных диспергированных генетических элементов у дрозофилы // Докл. АН СССР. – 1982. – Т. 64. – №6. – С. 145.
- Жакоб Ф. Генетика бактериальной клетки (Нобелевская лекция) /В кн.: И. Гершкович. Генетика. – 1968. – С. 660–675.
- Жакоб Ф., Вольман Э. Пол и генетика бактерий. – М. – 1962. – 475 с.
- Жданов В. М. Эволюция вирусов. – М.: Медицина, 1990. – 370 с.
- Жданов В. М., Тихоненко Т. И. Вирусы и генетический обмен в биосфере (вирусы как фактор эволюции) // Методологические проблемы вирусологии /Под ред. Г. И. Царегородцева. – М. – 1975. – С. 155–168.
- Заблуждающийся разум: Многообразие ненаучного знания. – М.: Политиздат, 1990. – 464 с.
- Завадский К. М. Развитие эволюционной теории после Дарвина (1859–1920-е годы). – Л.: 1973. – 423 с.
- Завадский К. М., Колчинский Э. И. Эволюция эволюции. – Л.: – 1977. – 235 с.
- Захаров И. А. Физиология генетических процессов в клетке /В кн.: Физиологическая генетика. – Л.: 1976. – С. 114–160.
- Зильбер Л. А. Вирус-генетическая теория возникновения опухолей. – М.: Наука, 1968. – 285 с.
- Ильин Ю. В. Повторяющиеся гены эукариот // Молекул. биол. – 1982. – Т. 16. – №2. – С. 229–257.
- Инге-Вечтомов С. Г. Система генотипа // Физиологическая генетика. – Л.: Медицина, 1976. – С. 57–114.
- Инге-Вечтомов С. Г. Молекулярные механизмы наследственной и ненаследственной изменчивости // Эволюционная генетика. – Л.: ЛГУ, 1982. – С. 22–30.
- Инге-Вечтомов С. Г. Введение в молекулярную генетику. – М.: Высшая школа, 1983. – 343 с.
- Инге-Вечтомов С. Г. Прионы дрожжей и центральная догма молекулярной биологии. – Вестник РАН. – 70(4). – 2000. – С. 299–306.
- Иогансен В. Элементы точного учения об изменчивости и наследственности. – М.: Сельхозгиз, 1933. – 368 с.
- Кайданов Л. З. Генетика популяций. – М.: Высшая школа, 1996. – 320 с.
- Кайданов Л. З., Мильников С. В., Иовлева О. В., Галкин А. П. Направленный характер генетических изменений при длительном отборе линий *Drosophila melanogaster* по адаптивно важным признакам // Генетика. – 1994. – Т. 30. – №8. – С. 1085–1096.
- Канаев И. И. Очерки из истории проблемы морфологического типа от Дарвина до наших дней. – М.-Л.: Наука, 1966.
- Каллис К. А. Изменение последовательностей и стресс // Мобильность генома растений. – М.: Агропромиздат, 1990. – С. 165–175.
- Квитко К. В., Чемерилова В. И. Адаптивное значение полиплоидии у водорослей на примере хламидомонад // Эволюц. генетика. Л. – 1982. – С. 1170–140.
- Керкис Ю. Я. Физиологические изменения в клетке как причина мутационного процесса // Усп. совр. биол. – 1940. – Т. 12. – С. 143–155.
- Кимура М. Молекулярная эволюция. Теория нейтральности. М.: 1985.
- Кирпичников В. С. Генетика и селекция рыб. Л.: Наука, 1988.
- Колчинский Э. И. Эволюция биосферы (Историко-критические очерки исследований в СССР). Л.: Наука, 1990 – 236 с.
- Кольцов Н. К. Генетический анализ психических особенностей человека // Русский евгенич. журнал. – 1923. – № 2. – С. 254–307.
- Кордюм В. А. Перенос информации в биосфере и возможное эволюционное значение этого процесса // Успехи соврем. биол. – 1976. – Т. 8 – Вып.1. – С. 51–67.
- Кордюм В. А. Эволюция и биосфера. Киев: Наукова Думка, 1982. – 260 с.
- Кордюм В. А. И тогда я сел писать эту книгу. Киев. – 1993. – 247 с.
- Корогодин В. И. Кариотаксоны, надежность генома и прогрессивная биологическая эволюция // Природа. – 1985. – № 2. – С. 1–14.
- Корочкин Л. И. Введение в генетику развития. М.: Наука, 1999.
- Корочкин Л. И. Эволюционное значение генетических подвижных элементов // Цитология и генетика. – 1983. – Т.17. № 4. – С. 67–78.
- Корочкин Л. И. Генетика развития и некоторые молекулярные моменты эволюции (гипотеза) // Молекул. генетика и биофизика. – Киев. – 1984. – Вып. 9. – С. 75–82.
- Корочкин Л. И. Параллелизм в молекулярной организации геномов и проблемы эволюции // Молекулярные механизмы генетических процессов. – М.: Наука, 1985.
- Красилов В. А. Решенные проблемы теории эволюции. Владивосток. – 1986. – 140 с.
- Красилов В. А. Теория эволюции: необходимость нового синтеза // Эволюционные исследования: Макроэволюция. – Владивосток: – 1984. – С. 4–12.
- Кун Т. Структура научных революций. – М.: Прогресс, 1977. – 300 с.
- Кунин Е. В., Чумаков К. М. Вирусы без нуклеиновой кислоты? // Природа. – 1985. – № 9. – С. 58–68.
- Лабас Ю. А., Хлебович В. В. "Фенотипическое окно" генома и прогрессивная эволюция // Соленостные адаптации водных организмов. – Л.: Наука, 1976. – С. 4–25.
- Лакатос И. История науки и ее реконструкция // Структура и развитие науки. – М.: Прогресс, 1978. – С. 203–269.
- Лобашев М. Е. Генетика. – Л.: ЛГУ, 1967. – 544 с.
- Лобашев М. Е. Физиологическая гипотеза мутационного процесса // Исследования по генетике. – 1976. – Вып. 3. – С. 3–14.
- Льюин Б. Гены. – М.: Мир, 1987. – 544 с.
- Любищев А. А. О природе наследственных факторов // Изв. биол. НИИ Пермского ун-та, 1925. – Вып. 4. – С. 1–125.
- Любищев А. А. Уроки самостоятельного мышления. (Сокращ. вариант работы "Уроки истории науки") // Изобрет. и рационал. – 1975. – №8. – С. 36–41; №9. – С. 43–45.
- Любищев А. А. Проблемы формы, систематики и эволюции организмов. – М.: Наука, 1982. – 277с.
- Любищев А. А. В защиту науки: Статьи и письма. (Ред. Голубовский М. Д.) – Л.: Наука, 1991. – 295 с.
- Любищев А. А. Наука и религия (Отв. ред., сост. предисл. Баранцев Р. Г.). – СПб.: Алетей, 2000.
- Майр Э. Популяции, виды и эволюция. – М.: Мир, 1974.
- Малецкий С. И. Введение в популяционную биологию и генетику растений. Новосибирск: 1995.
- Малецкий С. И., Колодяжная Я. С. Генетическая изменчивость в популяциях соматических клеток и ее влияние на репродуктивные признаки у покрытосемянных растений. – Усп. совр. биол. – 1999 – 119(2) – С. 128–143.

- Мандельштам О. Э.** Вокруг натуралистов // Собр. соч. – 1991 – М.: Terra. – Т. 3–4. – 133с.
- Материалы** из архивов. О. Э. Мандельштам и Б. С. Кузин // Вопр. истории естествознания и техники. – 1987. – №3. – С. 127–144.
- Маргелис Л.** Роль симбиоза в эволюции клетки. – М.: Мир, 1983. – 432 с.
- Маргулис Л. Б.** Почему мы не понимаем живую клетку или мифы молекулярной биологии // Природа.– 1991.– №3. – С. 97–100.
- Матоушкова Б., Матоушек О.** Дарвинизм в Чехословакии // Анналы биол. – М.: 1959 – №2. – С. 42.
- Меллер Г.** Образование мутаций. Нобелевская лекция 1946 /В кн.: Гершкович И. Генетика. М.: 1968. – С. 562–574.
- Мендель Г.** Опыты над растительными гибридами. Сер. Классики науки. – М.: Наука, 1965.
- Мейен С. В.** Принцип сочувствия // Пути в неизвестное. – 1977.– Вып. 13.
- Мейен С. В.** Проблема редуционизма в биологии // Диалектика развития в природе и научном познании. – М.: 1978. – С. 135–169.
- Мейен С. В.** Прогноз в биологии и уровни системности живого // Биология и современное научное знание. – М.: Наука, 1980. – С. 103–121.
- Мейен С. В., Соколов Б. С., Шрейдер Ю. А.** Классическая и неклассическая биология. Феномен Любищева // Вестник АН СССР. – 1977. – №10. – С. 112–124.
- Мейен С. В., Чайковский Ю. В.** О работах А. А. Любищева по общим проблемам биологии // А. А. Любищев. Проблемы формы, систематики и эволюции организмов. – Л.: Наука, 1982. – С. 5–23
- Мобильность** генома растений / М.: Агропромиздат, 1990. – 272 с.
- Моисеев Н. Н.** Случайна или неизбежна эволюция? // Химия и жизнь. – 1981. – №7. – С. 23–30.
- Молекулярные** механизмы генетических процессов. – М.: Наука, 1985; 1990.
- Музрукова Е. Б.** Роль цитологии в формировании и развитии общебиологических проблем. – М.: Наука, 1988.
- Музрукова Е. Б.** Научная программа Т. Х. Моргана в контексте развития биологии XX столетия // Автореф. докт. дисс. – М.: 1993.
- Музрукова Е. Б.** Незавершенные пути теоретической биологии: Теория гена // Изв. АН – 1999. – Сер. биол. – № 2. – С. 221–227.
- Назаренко С. А.** Изменчивость хромосом и развитие человека. – Томск: 1993. – 200 с.
- Назаров В. И.** Учение о макроэволюции. На путях к новому синтезу. – М.: Наука, 1991. – 285 с.
- Налимов В. В.** Что есть истина? // Химия и жизнь. – 1978. – №1. – С. 43–50.
- Налимов В. В.** В поисках иных смыслов. – М.: Прогресс, 1993. – 270 с.
- Нестерова Т. Б., Закян С. М.** Инактивация X-хромосомы у млекопитающих // Генетика. – 1994. – Т. 30. – №3. – С. 259–279.
- Нэнни Д.** Роль цитоплазмы в наследственности // Химические основы наследственности. – М.: Мир, 1960. – С. 112–133.
- Оленов Ю. М.** Гены и эпигеномная изменчивость // Цитология. – 1965. – 7(3). – С. 283–302.
- Осипов Д. В.** Проблемы гетероморфизма ядер у одноклеточных организмов – Л.: Наука, 1981. – 165 с.
- Погосянц Е. Е.** Новое в цитогенетике рака // Генетика. – 1981. – Т. 18. – №2. – С. 2086–2096.
- Полани М.** Личностное знание. – М.: Прогресс, 1985. – 344 с.
- Полянский Ю. И.** Формы фенотипической изменчивости, их адаптивное значение и биологические механизмы // Вопр. экологии простейших. – Л.: Наука, 1976. – С. 5–18.
- Прокофьева-Бельговская А. А.** Гетерохроматические районы хромосом. – М.: Наука, 1986. – 431с.
- Прозоров А. А.** Строение генома бактерий: единство или многообразие // Генетика. – 1995. – Т. 31. – №6. – С. 741–752.
- Пташине М.** Переключение генов. – М.: Мир, 1988. – 157 с.
- Пуанкаре А.** О науке. – М.: Наука, 1983. – 559 с.
- Пузырев В. П., Степанов В. А.** Патологическая анатомия генома человека. – Новосибирск: Наука, 1997.
- Ратнер В. А.** Молекулярно-генетические системы управления. – Новосибирск: Наука, 1975. – 287 с.
- Ригер А., М. Михаелис.** Генетический и цитогенетический словарь. – М.: Колос, 1967.
- Родин С. Н., Ржецкий А. Ю.** Изменчивость антигенов и соматический гипермутационный генов иммуноглобулинов // Молекулярные механизмы генет. процессов. – М.: Наука, 1990. – С. 83–93.
- Рэфф Р., Кофмен Т.** Эмбрионы, гены, эволюция. – М.: Мир, 1986. – 402 с.
- Сальников К. В.** Экстрахромосомная ДНК в клетках млекопитающих // Цитология. – 1990. – №11. – С. 1061–1071.
- Сапиенца К.** Геномный импринтинг // В мире науки. – 1990. – №12. – С. 14–20.
- Светлов П. Г.** О целостном и элементаристском методах в эмбриологии // Арх. анат. гистол. эмбриол. – 1964. – Т. 46. – №4. – С. 3–26.
- Светлов П. Г.** Роль внешних воздействий при реализации наследственных признаков в онтогенезе //Пробл. мед. генетики. – Л.: Медицина, 1965. – С. 106–136.
- Светлов П. Г.** Физиология (механика) развития. – Л.: Наука, 1978. – Т. 1–2.
- Светлов П. Г., Корсакова Г. Ф.** Зависимость фенотипа микроофтальмической мутации у мышей от внешних воздействий на гамету самок двух предшествующих поколений // Генетика. – 1966. – №5. – С. 66–81.
- Семиодинамика.** Труды семинара. Ред. Р. Г. Баранцев. – СПб.: Петерб. гос. унив., 1994.
- Серавин Л. Н.** Похвальное слово Жану Батисту Ламарку // Вестник С.-Петербургского ун-та. – 1994. – Сер. 3. – Вып. 4 (№24). – С. 3–17.
- Симпсон Дж.** Темпы и формы эволюции. – М.: ИЛ, 1948.
- Сойдла Т. Р.** Функция гена. // Физиологическая генетика. – Л – 1976 –С. 8–56.
- Стеббинс Дж. Л., Айала Ф. Х.** Эволюция дарвинизма // В мире науки. – 1985. – №9. – С. 38–50.
- Стегний В. Н.** Популяционная генетика и эволюция малярийных комаров. – Томск: 1991. – 135 с.
- Стегний В. Н.** Архитектоника генома, системные мутации и эволюция. – Томск: Изд. Томского ун-та, 1993. – 110с.
- Стегний В. Н.** Проблема системных мутаций // Генетика. – 1996. – Т. 32. – №1. – С. 14–22.
- Стегний В. Н. Вассерлауф И. Э.** Видовая архитектоника хромосом генеративной ткани и проблемы филогенетических отношений в подгруппе *melanogaster* рода *Drosophila (Sophophora)* //Генетика. – 1994. – Т. 30. – № 4. – С. 478–483.
- Стент Г.** Об открытиях преждевременных и неповторимых // Краткий миг торжества. – М.: Наука, 1989. – С. 164–176.
- Стент Г., Кэлинджер, Р.** Молекулярная генетика. – М.: Мир, 1981.– 646 с.
- Суонсон К., Мерц Т., Янг У.** Цитогенетика. – М.: ИЛ, 1969.
- Тахтаджян А. Л.** Макроэволюционные процессы в истории растительного мира //Ботанич. журн. – 1983. – Т. 68. – №12. – С. 1593–1603.

- Тахтаджян А. Л. Дарвин и современная теория эволюции // Ч. Дарвин. Происхождение видов. – СПб.: Наука, 1991. – С. 489–522.
- Тахтаджян А. Л. Principia tektologia // Принципы организации и трансформации сложных систем: эволюционный подход. – СПб.: Наука, СПХФА, 1998.
- Тимофеев-Ресовский Н. В., Воронцов Н. Н., Яблоков А. В. Краткий очерк теории эволюции. – М.: Наука, 1977.
- Тихоненко Т. И., Жданов В. М. Вирусы как фактор эволюции // Молекулярная биология вирусов. – М., 1976. – С. 3–16.
- Уголев А. М. Концепция универсальных функциональных блоков. Эволюционные аспекты // Эволюционная биология. Труды Петерб. общ. естествоисп. – 1994. – Т. 90. – С. 97–106.
- Уманский К. Г. Роль вирусов в природе. – М.: Знание, 1981. – 64 с.
- Уоддингтон К. Х. Основные биологические концепции. В кн.: На пути к теоретической биологии. – М.: Мир, 1970. – С. 11–46.
- Уоллес А. Р. Дарвинизм. – М.: Изд. Сабашниковых, 1911.
- Уоллис К. Дань современному Менделю // Америка. – 1984. – №331. – С. 43.
- Уотсон Дж. Молекулярная биология гена. – М., 1978. – 720 с.
- Успенская З. И., Юдин А. Л. Наследование серотипов в эксконьюгантном потомстве инфузорий дилептусов *Dileptus anser* // Цитология. – 2000. – Т. 42. – №11. – С. 1103–1110.
- Фаг лямбда. – М.: Мир, 1975. – 422 с.
- Федорофф Н. В. Подвижные генетические элементы кукурузы // В мире науки. – 1984. – №8. – С. 4–17.
- Фейерабенд П. Ответ на критику / Структура и развитие науки. – М.: Наука, 1978. – С. 419–455.
- Фейерабенд П. Избранные труды по методологии науки. – М.: Прогресс, 1986. – 543 с.
- Филипченко Ю. А. Изменчивость и методы ее изучения. – М.-Л.: Госиздат, 1929а. – 275с.
- Филипченко Ю. А. Генетика. – М.-Л.: Госиздат, 1929б. – 380 с.
- Филипченко Ю. А. Эволюционная идея в биологии. – М.: Наука, 1977. – 223 с.
- Фриз Г. Избранные произведения. – М. – 1932. – 147 с.
- Харрис Г. Ядро и цитоплазма. – М.: Мир, 1973. – 188 с.
- Хахина Л. Н. Проблема симбиогенеза. – Л.: Наука, 1979. – 156 с.
- Хесин Р. Б. Непостоянство генома. – М.: Наука, 1984. – 472 с.
- Хесин Р. Б. R-факторы резистентности ртути у бактерий, выделенных в районе ртутно-сурьмяного месторождения // Мол. биол. – 1985. – Т. 19, вып. 2. – С. 505–515.
- Холлидей Р. Эпигенетическая наследственность // В мире науки. – 1989. – №8. – С. 30–38.
- Цилинский Я. Я. Популяционная структура и эволюция вирусов. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
- Чайковский Ю. В. Новое в проблеме факторов эволюции организмов // Диалектика развития в природе и научном познании. – М., 1978. – С. 88–134.
- Чайковский Ю. В. Элементы эволюционной диатропики. – М.: Наука, 1990.
- Чаргафф Э. Белибердинское столпотворение // Краткий миг торжества. М.: Наука, 1989. – С. 176–184.
- Четвериков С. С. Проблемы общей биологии и генетики / Под ред. З. С. Никоро. – М.: Наука, 1983.
- Чураев Р. Н. Гипотеза об эпигене // Исслед. по математич. генетике. – Новосибирск: Наука, 1975. – С. 77–94.
- Чураев Р. Н. О синтезе эпигенов. – 1981. – Препринт. – Нск. – 1981. – 35 с.
- Чураев Р. Н. Прикладные аспекты концепции эпигенов // Журн. общ. биол. – 1982. – Т. 43. – №1. – С. 79–87.
- Чураев Р. Н. 1992. Элементы неканонической теории наследственности. – Уфа: 1992. – Препринт. – 54 с.
- Шмальгаузен И. И. Пути и закономерности эволюционного процесса. – М., 1983. – 360 с.
- Шноль С. Э. Концепция стохастического детерминизма в прошлом и настоящем, инерция сложившихся взглядов и стратегия восприятия новых научных истин. – Пуццо: Препринт. 1982. – 9 с.
- Шрейдер Ю. А. Эвристика или 44 способа познать мир // Химия и жизнь. – 1979. – №1. – С.4–7.
- Шрейдер Ю. А. Работы по истории и методологии науки // Александр Александрович Любщев. – Л.: Наука, 1982. – С. 100–117.
- Шрейдер Ю. А. Стили научного мышления // Знание — сила. – 1986 – №6. – С. 21–23.
- Шрейдер Ю. Я. ЭВМ как средство представления знаний // Природа. – 1986. – №10. – С. 14–22.
- Эфроимсон В. П. Иммуногенетика. – М.: Медицина, 1971. – 336 с.
- Эфрусси Б. Гибридизация соматических клеток. – М.: Мир, 1976. – 195 с.
- Эволюция генома – М.: Мир, 1986. – 368 с.
- Эссекс М., Канки Ф. Дж. Происхождение вируса СПИД // В мире науки. – 1988. – №12. – С. 30–89.
- Юдин А. Л. Ядерно-цитоплазматические взаимоотношения и клеточная наследственность у амёб. – Л.: Наука, 1983. – 199 с.
- Юрченко Н. Н., Голубовский М. Д. Современная генетика локуса *white* у *Drosophila melanogaster* // Генетика. – 1988. – Т. 24. – №4. – С. 582–591.
- Alexandrov V. Ya. Functional aspects of the response to heat shock // Intern. Rev. Cytol. – 1994. – Vol. 148. – P. 171–227.
- Alexandrov D. A., Sirotkina I. E. Literary approaches to science: breaking the rules of a genre // Paper presented at the Joint Meeting Europ. Assoc. Studies of Science and Technology. – Gothenburg, Sweden: – 1993. – 6 p.
- Allen G. Thomas Hunt Morgan: materialism and experimentalism in the development of modern genetics // Trends in Genet. – 1985. – №5. – P. 151–154.
- Baumanu P., Baumann L., Cui-Yang-Lai et al. Genetics, Physiology and evolutionary relationships of the genus Buchnera: intracellular symbionts of Aphids // Ann. Rev. Microbiol. – 1995. – Vol. 49. – P. 55–94.
- Beadle G. W. Rollins Adams Emerson // Genetics. – 1950. – Vol. 35. – P. 1–3.
- Beale G. H. Tracy Morton Sonneborn // Biograph. Memoirs of Fellow of Royal Society. – 1982. – Vol. 28. – P. 537–574.
- Berg R. L. A simultaneous mutability raise at the singed locus in two out three *Drosophila melanogaster* populations studied in 1973 // *Drosophila Inform. Serv.* – 1974. – V. 51. – P. 100.
- Berg R. L., Engels W. R., Kreber A. Site specific X-chromosome rearrangements from hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster* // Science. – 1980. – Vol. 210. – P. 427–429.
- Berg R. L. Mutability changes in *Drosophila melanogaster* populations of Europe, Asia and North America and probable mutability changes in human populations in the USSR // Jap. J. – Genet. – 1982. – Vol. 57. – P. 171–183.
- Bhattacharya M. K., Smith A. V., Ellis T. H. N. et al. The wrinkled-seed character of pea described by Mendel is caused by a transposon-like insertion in a gene encoding starch-branching enzyme // Cell. – 1990. – Vol. 60. – P. 115–122.
- Block K., Ising G. Minichromosomes in *Drosophila melanogaster* derived from transposing element TE1 // Chromosoma. – 1990. – Vol. 99. – P. 336–343.

- Brenner S.** A night at the operon // *Nature*. – 1997. – V. 386. – P. 235–236.
- Brink R. A.** Paramutation // *Annu. Rev. Genet.* – 1973. – Vol. 7. – P. 129–152.
- Brun G., Plus N.** The viruses of *Drosophila* // *Genetics and Biology of Drosophila*. – N. Y.; L. Acad. Press. – 1980. – P. 625–702.
- Burnham Ch.** Discussions in cytogenetics. – Univ. Minnesota. – 1980.
- Cairns J., Overbaugh J., Miller S.** The origin of mutation // *Nature*. – 1988. – Vol. 335. – P. 142–145.
- Cairns J.** The origin of mutations disputed // *Nature*. – 1988. – Vol. 336. – P. 527–528.
- Campbell A. Barbara McClintock B.** // *Annu. Rev. Genet.* – 1993. – Vol. 27. – P. 1–6.
- Carlson A.** The Gene. A critical history. – W. B. Saunders Company, 1966.
- Cleland R. E.** Hugo de Vries (1848–1935) // *J. Heredity*. – 1935. – Vol. 22. – №8. – P. 289–298.
- Cleland R. E.** The cytogenetics of *Oenothera* // *Adv. Genet.* – 1962. – Vol. 11. – P. 147–237.
- Cline T. W.** The *Drosophila* sex determination signal: how do flies count to two // *Trends in Genet.* – 1993. – Vol. 9. – №11. – P. 385–390.
- Concept of the Gene in Development and Evolution. Historical and Epistemological Perspectives.** (Eds. P. Beurton, R. Falk and Hans-Jorg Rheinberger). – Cambridge Univ. Press, 2000.
- Coen E. S., Carpenter R.** Transposable elements in *Anthirrinum majus*: generators of genetic diversity // *Trends in genet.* – 1986. – Vol. 1. – P. 292–296.
- Coderre A. J., Reverley S. M., Schimke R. T., Santi D. V.** Overproduction of a bifunctional synthetasedihydrofolate reductase and DNA amplification in methotrexate-resistant *Leishmania tropica* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1983. – Vol. 80. – P. 2132–2136.
- Crick F.** Split genes and RNA splicing // *Science*. – 1979. – Vol. 204. – №4390. – P. 264–271.
- Cuthill S.** Cellular epigenetics and the origin of cancer. // *BioEssays*. – 1994. – Vol. 16. – №6. – P. 393–394.
- Demecrec M.** The behavior of mutable gene // *V Intern. Congr. Genet.* – 1927. – P. 183–193.
- Demerec M.** What is gene // *J. Hered.* – 1933. – Vol. 24. – P. 368–378.
- Demerec M.** Unstable genes in *Drosophila* // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* – 1941. – Vol. 2. – P. 141–151.
- Doollittle W. F., Sapienza C.** Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution // *Nature*. – 1980. – Vol. 284. – P. 601–603.
- Dietrich M. R.** From gene to genetic hierarchy: Richard Goldsmith and the problem of the gene. – 2000. In: *The Concept of the Gene in Development and Evolution*. – Cambridge Univ. Press, P. 91–114.
- Dunn L. C.** A Short History of Genetics. – McGraw Hill Inc., 1965.
- Durrant A.** Induction and growth of flax genotrophe // *Heredity*. – 1971. – Vol. 27. – P. 277–284.
- Emerson R. A.** Genetical studies on variegated pericarp in maize // *Genetics*. – 1917. – Vol. 2. – P. 1–35.
- Engels W. R.** Germ line hypermutability in *Drosophila* and its relation to hybrid dysgenesis and cytotype // *Genetics*. – 1981. – Vol. 98. – P. 565–587.
- Engels W. R.** The P-family of transposable elements in *Drosophila* // *Ann. Rev. Genet.* – 1983. – Vol. 17. – P. 315–344.
- Engels W. R.** The origin of P elements in *Drosophila melanogaster* // *BioEssays*. – 1992. – Vol. 14. – №19. – P. 681–684.
- Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation / Cold Spr. Harb. Lab. Press, 1997.**
- Falk R.** What is a gene? // *Studies in the History and Philosophy of Science*. – 1986. – Vol. 17. – P. 133–173.
- Falk R.** The straggle of genetics for independence // *J. Hist. Biol.* – 1995. – Vol. 28. – P. 219–246.
- Falk R.** The Gene — A concept in tension. – 2000. In: *The Concept of the Gene in Development and Evolution*. – Cambridge Univ. Press, P. 317–348.
- Fedoroff N. Barbara McClintock B.** // *Genetics*. – 1994. – Vol. 136. – P. 1–10.
- Fedoroff N., Masson P., Banks J. A.** Mutations, epimutations and the developmental programming of the maize Suppressor-Mutator transposable element // *Bioessays*. – 1989. – Vol. 10. – №3. – C. 139–144.
- Fedoroff N., Schlappi M., Raina R.** Epigenetic regulation of the maize *Spm* transposon // *Bioessays*. – 1995. – Vol. 17. – №4. – P. 291–297.
- Fincham J. R. S.** Moving with times // *Nature*. – 1992. – Vol. 358. – P. 631–632.
- Foster L. P.** Adaptive mutation: the uses of adversity // *Ann. Rev. Microbiol.* – 1993. – Vol. 47. – P. 467–504.
- Gazaryan K. G., Nabirochkin S. D., Shibanova E. N. et al.** Unstable visible mutations induced in *Drosophila melanogaster* by injection of oncogenic virus DNA into polar plasm of early embryos // *Mol. Gen. Genet.* – 1987. – Vol. 207. – P. 130–141.
- Gerasimova T. I. and Corces V.** Boundary and insulator elements in chromosomes // *Current Opin. in Genetics and Development* – 1996. – Vol. 6. – P. 185–192.
- Gerhardt J., M. Kirshner.** Cells, Emryos and Evolution. Mass. – Blackwell Science Inc., 1997.
- Gershenson S. S., Yu. N. Alexandrov.** Molecular mechanisms of mutagenity of DNA. – Kiev: 1997. – 262 p.
- Gierl A.** How maize transposable elements escape negative selection // *Trends in Genet.* – 1990. – Vol. 6. – P. 155–158.
- Gilbert W.** Why genes in pieces? // *Nature*. – 1978. – Vol. 271. – P. 501–504.
- Giorgi P.** Sex and the male stick insect // *Nature*. – 1992. – Vol. 357. – P. 444–445.
- Goldschmidt R. B.** The material basis of evolution. N. Y. L. Yale Univ. Press, – 1940. (Reprint edit. / *Introduct. St. Gould. New Haven. L.: Yale Univ. Press, 1982*).
- Goldschmidt R. B.** Evolution as viewed by one geneticist // *American Sci.* – 1952. – Vol. 40. – P. 84–98.
- Goldschmidt R. B.** Theoretical genetics. – Univ. Calif. Press, Berkley: 1955.
- Golubovsky M. D.** Mutational process and microevolution // *Genetica*. – 1980. – Vol. 52/53. – P. 139–149.
- Golubovsky M. D.** Mobile genetics and forms of heritable changes in eukaryotes // *Biopolymers and Cell*. – 1995. – Vol. 11. – №2. – P. 29–38.
- Golubovsky M. D., Ivanov J. N., Green M. D.** Genetic instability in *Drosophila melanogaster*: Putative multiple insertion mutants of the singed bristle locus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1977. – Vol. 74. – P. 2973–2977.
- Golubovsky M. D., Plus N.** Mutability studies in two *Drosophila melanogaster* isogenic stocks, endemic for C picomavirus and virus free // *Mutat. Res.* – 1982. – Vol. 103. – №1. – P. 23–32.
- Golubovsky M. D., Kaidanov L. Z.** Investigation of genetic variability in natural *Drosophila* populations // *Biopolymers and cell*. – 1994. – Vol. 10. – №5. – P. 49–67.
- Gould S. J.** The return of hopeful monsters // *Natural Hist.* – 1977. – Vol. 86. – P. 22–30.
- Green M. M.** The genetics of mutable gene at the white locus // *Genetics*. – 1967. – Vol. 56. – P. 467–468.
- Green M. M.** Controlling element mediated transposition of the white gene in *Drosophila melanogaster* // *Genetics*. – 1969. – Vol. 61. – P. 429–441.
- Green M. M.** Annals of mobile DNA elements in *Drosophila* // *The dynamic genome. Barbara McClintock B.'s ideas in the century of genetics*. – Ed. by Nina Fedoroff and D. Botstein. – Cold Spr. Harbor. Lab. Press, 1991. – P. 117–122.

- Hall B.** Spontaneous point mutations that occur more often when advantageous than when neutral // *Genetics*. – 1990. – Vol. 126. – P. 5–16.
- Hall B.** Adaptive evolution that requires multiple spontaneous mutations: Mutations involving base substitutions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1991. – Vol. 88. – P. 5882–5886.
- Haider J., Calaerts P., Gehring W. J.,** 1995 // *Science*. – 267 – 1788–1792.
- Hall B.** Selection induced mutations occur in yeast // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1992. – Vol. 89. – P. 4300–4303.
- Hall J. G.** The challenges and opportunity of times of change // *Amer. J. Hum. Genet.*, 1996. – 46 (3) – P. 415–419
- Heidelberg J. F. et al.** DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholera*. – 2000 // *Nature*. – Vol. 406. – P. 477–483.
- Hennig W.** Heterochromatin. – 1999 // *Chromosoma*. – 108/ – P. 1–9.
- Holliday R.** The inheritance of epigenetic defects. // *Science*. – 1987. – Vol. 238. – P. 163–170.
- Holliday R.** Mechanisms for the control of gene activity during development // *Biol. Rev.* – 1990. – Vol. 65. – P. 431–470.
- Jablonka E., Lamb M. J.** The inheritance of acquired epigenetic variations // *J. theor. biol.* – 1989. – Vol. 139. – P. 69–83.
- Jablonka E., Lachmann M., Lamb M.** Evidence, mechanisms and model for the inheritance of acquired characteristics // *J. theor. Biol.* – 1992. – Vol. 158. – P. 245–268.
- Jablonka E., Lamb M.** *Epigenetic Inheritance and Evolution*. Oxford Univ. Press, 1995.
- Jacob F.** The stature within. An autobiography / Basic books Inc., N. Y.: 1991. – 321 p.
- Jacob F.** From repressor to aggregate // *C. R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie / Life sciences*. – 1993. – Vol. 316. – P. 331–333.
- Jacob F.** Andre Lwoff (1902–1994) // *Nature*. – 1994. – Vol. 371. – P. 653.
- Jacob F., Monod J.** Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins // *J. Mol. Biol.* – 1961. – Vol. 3. – P. 318–356.
- Johnston N. R., Beverley S. M., R. T. Schimke** // Rapid spontaneous dihydrofolate reductase gene amplification shown by fluorescence-activated cell sorting // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1983. – Vol. 80. – P. 3711–3715.
- Jorgensen R.** The germinal inheritance of epigenetic information in plants // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. – 1993. – Vol. 339. – P. 173–181.
- Judd E. M., Laub M. T., McAdams H. H.** Toggles and oscillations: new genetic circuits designs // *Bioessays*. – 2000. – 22. – P. 507–509.
- Kazakov V. I., Tomilin N. V.** Increased concentration of some transposition factor binding sites in human retroposon of the Alu family // *Genetica*. – 1996–97. – P. 15–22.
- Keller E. F.** A feeling for the organism. The life and work of Barbara McClintock. – Freeman and Company, N. Y.: – 1983. – 235 p.
- Kermicle J. L., Alleman M.** Gametic imprinting in maize in relation to the angiosperm life cycle // *Development*. – 1990 (Suppl.). – P. 9–14.
- Kidwell M. G.** Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: nature and inheritance of P-element regulation // *Genetics*. – 1985. – Vol. 11. – P. 337–350.
- Kidwell M. G.** Voyage of an ancient mariner // *Nature*. – 1993. – Vol. 362. – P. 202.
- Kidwell M. G.** The evolutionary history of the P family of transposable elements // *J. Hered.* – 1994. – Vol. 85. – P. 339–346.
- Kim A. L., Terzian P., Santamaria A., Pellison N. et al.** Retroviruses in invertebrates: the gypsy retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of *Drosophila melanogaster* // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1994. – Vol. 91. – P. 1285–1289.
- King R. G., W. D. Stansfield.** *A Dictionary of Genetics*. – Fifth edition. – Oxford Univ. Press, 1997.
- Klar A.** Propagating epigenetic states through meiosis where Mendel's gene is more than moiety // *Trends in Genet.* – 1998. – Vol. 14. – 8. – P. 299–301.
- Landman O. E.** The inheritance of acquired characteristics // *Ann. Rev. Genet.* – 1991. – Vol. 25. – P. 1–20.
- Lederberg J.** Cell genetics and hereditary symbiosis // *Physiol. Rev.* – 1952. – Vol. 32. – P. 403–430.
- Lenski R. E., Mittler J. E.** The directed mutation controversy and neo-darwinism // *Science*. – 1993. – Vol. 259. – P. 188–194.
- Lewis E. B.** Clusters of master control genes regulate the development of higher organisms // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1992. – Vol. 267. – №11. – P. 1524–1531.
- Lewis E. B.** Homeosis: the first 100 years // *Trend in Genet.* – 1994. – Vol. 10. – №10. – P. 341–343.
- Lim J., Simmons M. J.** Gross chromosome rearrangements mediated by transposable elements in *Drosophila melanogaster* // *Bioessays*. – 1994. – Vol. 16. – №4. – P. 269–275.
- Lyon M.** Epigenetic inheritance in mammals // *Trends in Genet.* – 1993. – Vol. 9. – №4. – P. 123–129.
- Lwoff A.** Lysogeny // *Barter. Rev.* – 1953. – Vol. 7. – P. 269–337.
- Mantovani B., Scali V.** Hybridogenesis and androgenesis in the stick-insect *Bacillus rossius-grandis benazzii* (Insecta, Phasmatoidea) // *Evolution*. – 1992. – Vol. 46. – P. 783–796.
- Margulis L.** Symbiogenesis and Symbiogenesis / *Symbios as a source of evolutionary innovation*. – Mass. Inst. Technol., 1991.
- Martin C. V., Mayeda C. A., Davis C. A. et al.** Complete sequence of the bithorax complex of *Drosophila* // *Proceed. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92. – P. 8398–8402.
- Matzke M. A., Matzke A. J. M.** Homology dependent gene silencing in transgenic plants: what does it really tells us // *Trends in Genet.* – 1995. – Vol. 11. – №1. – P. 1–2.
- Mayr E.** The growth of biological thought. Diversity, Evolution and Inheritance. – Harv. Univ. Press, 1982. – 974 p.
- Mayr E., Provine W.** (eds). The evolutionary synthesis. – Cambridge. Harv. Univ. Press, 1980.
- McClintock B.** Chromosome organization and gene expression // *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.* – 1951. – Vol. 16. – P. 13–47.
- McClintock B.** Controlling elements and the gene // *Cold. Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.* – 1956. – Vol. 21. – P. 197–216.
- McClintock B.** Some parallels between gene control systems in maize and in bacteria // *Amer. Natur.* – 1961. – Vol. 95. – P. 265–277.
- McClintock B.** The control of gene action in maize // *Brookhaven Symp. Biol.* – 1965. – Vol. 18. – P. 162–184.
- McClintock B.** Genetic systems regulating gene expression during development // *Devel. Biol.* – 1968. – Suppl 1. – P. 84–112.
- McClintock B.** Mechanisms that rapidly reorganize genome // *Stadler Symp.* – 1978. – Vol. 10. – P. 25–48.
- McClintock B.** The significance of responses of the genome to challenge // *Science*. – 1984. – Vol. 226. – P. 792–801.
- Metcalf T. C., McNick J. L., Estes M. K.** // Environmental virology. A trip of over 50 years // *Ami.. Rev. Microbiol.* – 1995. – Vol. 49. – P. 461–487.
- Meyen S. V.** Plant morphology in its nomothetical aspects // *Bot. Rev.* – 1973. – Vol. 39. – №3. – P. 205–260.
- Myers G.** Scientific speculation and literary style in a molecular genetics article // *Science in context*. – 1991. – Vol. 4. – №2. – P. 321–346.
- Monod J., Jacob F.** General conclusions: teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* – 1961. – Vol. 26. – P. 389–401.

- Nanney D. L.** Epigenetic control systems // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1958. – Vol. 44. – P. 712–717.
- Nanney D.** Heredity without genes: ciliate exploration of clonal heredity // *Trends in Genet.* – 1985. – Vol. 10. – P. 295–298.
- O'Hare K., Tarn J., Lira J., Yurchenko N. N., Zakharov I.** – 1998. // *Mol. Gen. Genet.*, – 257. – P. 452–460.
- Olby R.** Origins of mendelism. – 2–nd edit. – 1985. – Univ. Chicago Press.
- Oosuki T., Belknap W. R., Carlick B.** // *Mariner transposons in humans* // *Nature.* – 1995. – Vol. 378. – P. 672.
- Orgel L. E., Crick F. H.** Selfish DNA: the ultimate parasite // *Nature.* – 1980. – Vol. 284. – P. 645–646.
- Paro R.** Imprinting a determined state into the chromatin of *Drosophila* // *Trends in Genet.* – 1990. – Vol. 6. – №12. – P. 416–421.
- Peterston K., Sapienza C.** Imprinting the genome: imprinted genes, imprinting genes and a hypothesis for their interaction // *Annu. Rev. Genet.* – 1993. – Vol. 27. – P. 7–31.
- Piegorsch W. W.** The Gregor Mendel controversy: early issues of goodness of fit. // *History of Sci.* – 1986. – Vol. 24. – P. 173–182.
- Pontecorvo G.** Trends in genetic analysis. – N. Y.: 1958.
- Prusiner S. B.** The prion diseases // *Sci. American.* – 1995. – №1. – P. 30–37.
- Ratner V. A., Tchuraev R.** Simplest genetic systems controlling ontogenesis. Organization principles and models of their function. In.: *Progress Theoret. Biol.* – 1978. – Vol. 5. – Acad. Press. – P. 81–127.
- Rennie J.** DNA's new twists // *Sci. American.* – 1993. – №3. – P. 122–131.
- Rheinberger H. J.** When did Carl Correns read Gregor Mendel's paper? Reseach note // *ISIS.* – 1995. – Vol. 86. – №4. – P. 612–616.
- Rheinberger H.–J.** Gene concepts: Fragments from the Perspective of molecular biology. – 2000. In: *The Concept of the Gene in Development and Evolution.* – Cambridge Univ. Press, 2000.
- Rieger R., Michaelis A., Green M. M.** Glossary of Genetics and Cytogenetics. – Berlin: Springer–Verlag, 1976. – 647 p.
- Rio D. C.** Molecular mechanisms regulating *Drosophila* P-element transposition // *Ann. Rev. Genet.* – 1990. – Vol. 24. – P. 5430–5478
- Saedler H., Starlinger P.** Twenty–five years of transposable element research in Koln // *The dynamic genome: Barbara McClintock B.'s ideas in the century of genetics.* Cold. Spr. Harb. Lab. Press, 1991. – P. 243–262.
- Sapp J.** Beyond the gene. Cytoplasmic inheritance and the struggle for authority in Genetics. – N. Y.: Oxf. Univ. Press, 1987.
- Sapp J.** Living together. Symbiosis and cytoplasmic inheritance / *Symbiosis as a source of evolutionary innovation* (Ed. L. Margulis, R. Fester). – Mass. Inst. Techn.,–1991.–P. 15–25.
- Shapiro J. A.** Mutations caused by the insertion of genetic material into the galactose operon of *Esherichia coli* // *J. Mol. Biol.* – 1969. – Vol. 40. – P. 93–105.
- Shapiro J.** Natural genetic engineering in evolution // *Genetica.* – 1992. – Vol. 86. – P. 99–111.
- Shapiro J.** Adaptive mutation: who's really in the garden? // *Science.* – 1995. – Vol. 268. – P. 373–374.
- Shapiro J.** A third way. – Boston Review, 1997.
- Shields R.** Pastoral syntenly // *Science.* – 1993. – Vol. 365. – P. 297–298.
- Sinclair A. H.** New genes for boys // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 57. – P. 998–1001.
- Soligniac M., Vautrin D., Rousset F.** Widespread occurrence of the protobacteria *Wolbachia* and partial cytoplasmic incompatibility in *Drosophila melanogaster* // *C. R. Acad. Sci. Paris. – Science de la vie.* – 1994. – Vol. 317. – P. 461–470.,
- Stahl F. W.** A Unicorn in the garden // *Nature.* – 1988. – P. 112–113.
- Stahl F. W.** Unicorns revisited. // *Genetics.* – 1992. – Vol. 132. – №12. – P. 865–867.
- Starlinger P.** Transposable elements // *Trends in Biochem. Sciences.* – 1984. – Vol. 9. – №4. – P. 125–128.
- Starlinger P., Saedler H.** Insertion mutations in microorganisms. // *Biochemie.* – 1972. – Vol. 54. – P. 177–185.
- Starlinger P., Saedler H.** IS elements in microorganisms. // *Current Topic in Microb. and Immunol.*, – 1976. – Vol. 75. – P. 111–152.
- Sturtevant A.** The history of genetics. – Harper and row, N. Y.: 1965.
- Tchuraev R. N., Stupak I. V., Tropynina T. S. and Stupak E.** // *Epigenes: design and construction of new hereditary units* // *FEBS Letters.* – 15 December 2000.
- The Dynamic Genome: Barbara McClintock B.'s ideas in the century of genetics** / Ed. by N. Fedoroff and D. Botstein. Cold Spr. Harb. Lab. Press, 1992. – 422 p.
- Thaler D.** The evolution of genetic intelligence. // *Science.* – 1994. – Vol. 264. – P. 224–225.
- Tonegawa S., Maxam A. M., Tizard R., Bernard O., Gilbert W.** Sequence of a mouse–line gene for a variable region of an immunoglobulin light chain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1978. – Vol. 25. – P. 1485–1489.
- Tunner H. C., Heppich-Tunner S.** Genome exclusion and two strategies of chromosome duplication in oogenesis of a hybrid frog // *Naturwissenschaften.* –1991. – Vol. 78. – P. 32–34.
- Vries H.** Species and varieties. Their origin by mutation. – Chicago, 1912.
- Vries H.** Age and area and mutation theory // *J. C. Willis. Age and Area.* – Camdridge Univ. Press, 1922. – Ch. 21. – P. 222–228.
- Vries H.** Age and area// *J. Heredity.* – 1923. – Vol. 14. – №4. – P. 165–171.
- Willis J. C.** Age and area. A study in geographical distribution and origin of species. – Cambridge Univ. Press, 1922. – 251 p.
- Willis J. C.** The course of evolution. By differentiation or divergent mutation rather than by selection. – Cambridge Univ. Press, 1940. – 205 p.
- Woese C. R.** Bacterial evolution // *Microbiol. Rev.*– 1987. – Vol. 51. – P. 221–271.
- Woese C. R., Kandler O., Wheelis M. L.** Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria and Eucarya // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – Vol. 87. – P. 4576–4579.
- Wolf A.** Insulating chromatin // *Curr. Biol.* – 1994. – Vol. 4. – №1. – P. 85–87.