

УДК 57:165

ПОСТНЕКЛАССИЧЕСКИЙ ЭТАП КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИИ ПОНЯТИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ*

А.А. КОЧЕРГИН

Статья представлена доктором философских наук, профессором Гараниной О.Д.

Выявляются особенности концептуализации понятия наследственности в контексте философских категорий «свойство - вещество», «внутреннее - внешнее» и др., характерные для современного периода постнеклассического этапа развития генетики. Предложено определение гена как наследуемой части генома, оказывающей влияние на какой-либо фенотипический признак. Охарактеризованы научные открытия в биологии, позволившие уточнить содержание понятия «наследственность».

Ключевые слова: наследственность, ген, генотип, фенотип, ДНК, РНК, мутация, признак, вещество, свойство, внутреннее, внешнее, диалектика, эпигенетика, концептуализация, А. Гаррод, Б. Макклиток, М. Грин, М.Д. Голубовский, Г. Хогнес, Г.П. Георгиев.

Прорыв в концептуализации понятия наследственности на постклассическом этапе стал возможен благодаря новому исследовательскому инструментарию с использованием последних достижений цитологии, химии, биохимии, физики и даже палеонтологии. Сфера взаимодействия внутреннего и внешнего при изучении феномена наследственности постоянно расширялась за счет вовлечения в изучение наследственности научных дисциплин. Здесь следует напомнить, что до начала 1930-х гг. (когда еще почти не было молекулярно-биохимических «подступов» к генетическим явлениям) господствовало представление о гене как о единице наследственности, ответственной за какой-либо **признак**, т.е. еще в ходу была первоначальная «формула» «1 ген – 1 признак». Далее (в 1930-1940-е гг.) был сделан ряд открытий (касающихся в первую очередь явлений ступенчатого аллелизма, псевдоаллелизма), указывающих на то, что ген не является элементарной единицей, «атомом» наследственности – стало очевидным, что ген состоит из структурно-функциональных субъединиц. Это определило направленность дальнейших исследований – в сторону выявления этих субъединиц и механизма их функционирования, а также вообще установления вещественно-химической структуры гена. По ходу этих исследований попутно трансформировалась и «формула» гена. Первый шаг к этой трансформации был сделан еще в 1902 г., когда английский врач А. Гаррод, придя (на основании анализа родословных) к выводу о том, что алкаптонурия (болезнь, связанная с «биохимическим сбоем») носит **наследственный** характер и вызывается находящимся в гомозиготном состоянии рецессивным аллелем, фактически предложил формулу «1 ген – 1 биохимическая реакция». Однако его работа осталась незамеченной биологами, поскольку была опубликована не в биологическом, а в медицинском журнале. Но после работ Бидла, Эфруси и Тэтума (2-я половина 1930-х гг.) по исследованию ряда мутаций генов, ответственных за некоторые биохимические реакции (объектами исследований были дрозофилы и плесневый грибок), восторжествовала формула «1 ген – 1 фермент»; а после опубликования работ Бензера по картированию гена (1953 г.) данная формула приобрела вид «1 ген – 1 полипептидная цепь». Но и эта формула оказалась не окончательной. Далее обнаружилось, что есть гены, вообще не кодирующие полипептидных цепей (гены транспортной и рибосомной РНК). Затем последовал ряд фундаментальных открытий, включающих расшифровку генетического кода, открытие не транскрибирующихся регуляторных последовательностей ДНК и мозаичной структуры эукариотического гена. Последняя со-

* Статья является продолжением статьи А.А. Кочергина «Постклассический этап развития понятия наследственности», опубликованной в Научном Вестнике МГТУ ГА. - 2013. - № 191. - С. 56-60.

стоит в том, что эукариотические гены содержат кодирующие (экзоны) и не кодирующие (интроны) области. Первичный транскрипт (про-мРНК) содержит оба вида последовательностей, но далее, при формировании зрелой мРНК, интроны подвергаются сплайсингу (вырезанию). Причем один эукариотический ген может кодировать сразу несколько (и даже множество) пептидов. Это достигается за счет того, что путь стыковки экзонов, принадлежащих одному гену, может быть множественным, и некоторые экзоны могут удаляться вместе с интронами. Явление получило название *альтернативного сплайсинга*, за счет которого образуется множество различных мРНК [2]. Из указанных открытий следует, что ген стало целесообразно, на наш взгляд, трактовать как «участок геномной (или внегеномной) ДНК, несущий ту или иную функцию – кодирующую или сигнально-регуляторную». Исходя из вышесказанного, ген целесообразно определить как *наследуемую часть генома, оказывающую влияние на какой-либо фенотипический признак*. Эта формулировка по смыслу близка к классической - "один ген - один признак" [3]. Если классическая формулировка включала только визуально фиксируемые морфологические признаки, то современная трактовка стала включать и физиологические, и биохимические, и функционально-регуляторные признаки. Таким образом, представления о гене как системе постоянно углубляются за счет выявления новых структурных образований гена и их связей.

На представление о наследственности в целом повлияли результаты исследований последних десятилетий в области не только генетики, но и эпигенетики. Известно, наследственность связана со свойством организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность между поколениями. Она реализуется в процессе наследования или воспроизведения в ряду поколений специфического характера индивидуального развития и биохимических реакций в определенных условиях внешней среды. Проявление наследственности осуществляется в непрерывности живой материи при смене поколений [1]. Во 2-й половине XX в. был сделан ряд важных открытий, благодаря которым пришлось пересмотреть представления о наследственности, обновить содержание данного понятия.

1. В 1980-е – начале 1990-х гг. были установлены факты адаптивных наследственных изменений на клеточном уровне, т.е. изменений, связанных не со случайными мутационными событиями, а с адаптивной перестройкой генома в ходе отбора. Примером здесь служит наследственная адаптация к клеточному яду жгутиконосца лейшмания, который при воздействии на него цитостатика метатрексата реагирует амплификацией (умножением копий) гена фермента ДГФР (дигидрофолатредуктазы), инактивирующего метатрексат. В результате клетка приобретает повышенную устойчивость к метатрексату и передает это свойство (благоприобретенный признак) дочерним клеткам. Другой пример связан с адаптивными реверсиями (обратными превращениями мутантных особей в нормальные) бактерий-ауксотрофов (мутантов по какому-нибудь гену утилизации того или иного метаболита). В рассмотренных примерах фактически имеет место наследование благоприобретенного признака, что может показаться на первый взгляд противоречащим канонам генетики. Однако на самом деле противоречия здесь нет – изменения в рассмотренных случаях касались генетического, наследственного материала (в первом рассмотренном случае происходило умножение в геноме копий гена (многократная его репликация), в другом случае, очевидно, – изменение первичной структуры гена). Естественно, такие изменения наследуются на клеточном уровне, и это наследование не имеет чего-либо общего с ламаркистским наследованием благоприобретенных признаков. А более принципиальное значение в приведенных примерах имеет установление фактов активного реагирования клетки в ответ на вызов среды, в результате которого клетка приобретает адаптивные наследуемые изменения. Ранее предполагалось, что клетка, ее наследственный аппарат просто «пассивно ожидают» полезной мутации.

2. В последние десятилетия было сделано также немало важных открытий, касающихся эпигенетики и эпигенетического наследования. Эпигенетическим (приставка эпи- означает в дополнение) наследованием являются наследуемые изменения в фенотипе или экспрессии генов, вызываемые механизмами, отличными от изменения последовательности ДНК (т.е. в слу-

чае эпигенетического наследования не происходит изменения последовательности ДНК). Такие изменения могут оставаться видимыми в течение нескольких клеточных поколений или даже нескольких живых существ [2]. А под эпигенетикой в настоящее время понимают раздел биологии, изучающей процесс взаимодействия генотипа организма со средой при формировании фенотипа. Она изучает механизмы, при помощи которых на основе генетической информации, заключенной в одной клетке (зиготе), за счет различной экспрессии генов в различных типах клеток может осуществляться развитие многоклеточного организма, состоящего из дифференцированных клеток. К эпигенетическим феноменам относят эффект положения, парамутацию, трансекцию, косупрессию (или РНК-интерференцию), супрессию транспозонов, геномный импринтинг и инактивацию X-хромосомы [9, с. 82-93].

Под эффектом положения (Position-effect Variegation – PEV) понимают изменение фенотипического эффекта гена в зависимости от места его локализации в хромосоме. (Этот эффект был обнаружен А. Стёртевантом еще в 1925 г. у дрозофилы, у которой часто наблюдается изменение экспрессии эухроматинового гена в результате его перемещения в гетерохроматиновую область генома; уменьшение экспрессии или выключение какого-либо гена в результате перемещения его в гетерохроматиновую область генома объясняется формированием репрессивной структуры хроматина данного локуса под влиянием гетерохроматина, обладающего такой конденсированной нуклеосомной структурой) [12, р. 1611-1618].

В 1980-х гг. в экспериментах с трансплантацией ядер половых клеток у мышей было показано, что *андрогенетические* или *гиногенетические* эмбрионы (развившиеся из яйцеклеток с пересаженными в них ядрами соответственно *самца* или *самки*) не могли нормально развиваться в ходе эмбриогенеза. В участках генома, подверженных импринтингу, экспрессируется *только один* из двух аллелей – отцовский или материнский, т.е. наблюдается *моноаллельная* экспрессия генов. Второй аллель, вследствие наличия на нем некоего отпечатка, *импринтирован* (выключен или подавлен) и не экспрессируется. Импринтинг осуществляется преимущественно путем метилирования (осуществляется специальным ферментом) цитозина в цепи ДНК. Обычно «рисунок» метилирования «стирается» при образовании зародышевой ткани и гамет, но иногда во время образования гамет (мужских или женских) снова осуществляется метилирование по тому же «рисунку», и тогда впоследствии оказывается супрессированным (неактивным) мужской либо женский аллель (т.е. фактически оказывается передан по наследству приобретенный признак – «импринтированность» гена). Такой способ регуляции работы генов свидетельствует о **неэквивалентном** вкладе родителей в геном потомков. Еще один механизм супрессии генов – деацетилирование гистоновых (ответственных за «укладку» ДНК в хромосомах) белков, что ведет к уплотнению хроматина и торможению транскрипции (что также наследуется на клеточном уровне) [7].

Парамутация – это такое взаимодействие аллельных генов, находящихся в гетерозиготном состоянии, которое приводит к наследуемому изменению экспрессии одного из аллелей. (Данное явление наблюдал Р.А. Бринк в 1956 г. – на примере уменьшения активности отдельных г-аллелей у кукурузы под влиянием других г-аллелей, контролирующих образование пигмента антоциана [10, р. 872-889]).

Трансекция – такое взаимодействие генов, при котором один ген оказывает прямое влияние на функцию другого путем спаривания гомологов. (Пример трансекции – влияние *энхансера* (усилителя) одного из аллелей локуса *yellow* у дрозофилы на *промотор* другого гомолога) [7]. У некоторых млекопитающих наблюдается такое эпигенетическое явление, как *инактивация одной из двух X-хромосом* у самок. При этом хромосома переходит целиком в конденсированное состояние (происходит ее *гетерохроматизация*). Таким способом происходит «выключение» одной из половых хромосом (у самок их 2), если клетка «решает», что для ее функционирования достаточно только одной активной X-хромосомы. Примечательно, что бывают случаи *неслучайной* инактивации X-хромосомы. Так, у австралийских сумчатых инактивируется *отцовская* X-хромосома [4, с. 94, 107].

Кроме рассмотренных выше примеров **ядерной** эпигенетической наследственности, существует также и **цитоплазматическая** эпигенетическая наследственность. У растений известно такое явление, как *косупрессия* (или *РНК-интерференция*), состоящая в посттранскрипционном выключении гена, которое связано с посттранскрипционной цитоплазматической модификацией двуспиральной РНК (dsRNA) [11, р. 373-382]. Двуспиральная (преимущественно вирусная) РНК нарезается специальным ферментом (Dicer) на короткие фрагменты – интерферирующую РНК (siRNA), которая запускает деградацию соответствующей матричной РНК – связывается с еще одним специальным белком (AGO), далее образовавшийся комплекс находит участок мРНК, комплементарный одной из цепей siРНК, и эта цепь «приклеивается» к мРНК, образуя двуцепочечный фрагмент, а белок AGO отрезает образовавшийся дуплекс, в результате чего мРНК деградирует. По данному механизму работает «клеточный иммунитет» (против вторгшейся вирусной РНК), и, кроме того, осуществляется контроль над активностью транспозонов (мобильных последовательностей ДНК (или РНК – ретротранспозоны), способных перемещаться внутри генома в результате процесса и тем самым вызывать мутации). РНК-интерференция была найдена у растений, а также у простейших, грибов и круглых червей – нематод [9].

Итак, все указанные эпигенетические явления характеризуются тем, что клетка, в которой включается тот или иной эпигенетический механизм, далее при делении передает этот включенный механизм дочерним клеткам. Этот механизм обычно работает только в ряде последующих поколений клеток (эпигенетические явления, в отличие от большинства мутаций, *обратимы*), а иногда работа механизма «затягивается» до образования гамет, т.е. имеет место опять же передача по наследству *благоприобретенного свойства*.

3. В 1950-1960-е гг. Б. Макклиток (США) осуществила пионерные работы по изучению мобильных генетических элементов (объект исследования – кукуруза), способных перемещаться по геному, встраиваться в некоторые локусы (равно как и удаляться из них) и способствовать резкому увеличению частоты (по сравнению с обычной) их мутирования, причем мутации имели *упорядоченный* характер. Далее последовали работы по выявлению инсерционных элементов и индуцированных ими мутаций – у дрозофилы (М. Грин (США), 1967-1969 гг.; М.Д. Голубовский (СССР), 1974 г.; Г. Хогнес (США), 1978 г.) и млекопитающих (Г.П. Георгиев (СССР), 1978). Результаты данных работ свидетельствуют о том, что геном может проявляться в форме «взрывной» изменчивости, имеющей не стихийный, а «целенаправленный» характер. Такие «взрывы» могут иметь (в т.ч. серьезные) эволюционные последствия. Подводя предварительный итог результатам данных исследований, Макклиток в 1984 г. высказала следующее суждение: «...геномы некоторых организмов лабильны... резкие их изменения могут происходить с большой частотой... эти изменения... могут дать начало новым видам и родам» [1, с. 90, 107] (здесь весьма примечательно то, что данный тезис противоречит канонам синтетической теории эволюции, согласно которым образование новых видов и более крупных таксономических единиц – процесс длительный и постепенный).

Другим значительным феноменом, могущим также иметь серьезное эволюционное значение, является *горизонтальный перенос генов* (ГПГ). Его примерами являются **трансформация** у бактерий (состоящая в передаче одной бактерией другой генетического материала; наблюдалась О. Эвери на примере пневмококка в 1944 г.), а также **трансдукция** и **лизогения** (перенос генов у бактерий с помощью вируса-бактериофага и последующее встраивание ДНК фага в геном бактерии) [5, с. 48, 98, 430]. Горизонтальный перенос может также осуществляться посредством **плазмид** – внегеномных генетических кольцевой формы, способных к автономной репликации [1, с. 107]. Плазмиды могут содержать различные гены, например, устойчивости к антибиотикам. Эти плазмиды (а с ними и устойчивость к антибиотикам) могут горизонтально распространяться [1, с. 75, 107]. ГПГ может происходить как у прокариот, так и у эукариот; как в пределах одного вида, так и между особями *разных* видов.

4. В 1980-х гг. прошлого столетия были открыты *прионы* (первооткрыватель – С. Прозинер [7]) – инфекционные агенты белковой природы, вызывающие смертельные заболевания у жи-

вотных и человека. Прионы представляют собой неправильно свернутые молекулы прионного белка PrP, способные «размножаться», превращая нормальные молекулы PrP в подобие самих себя. Земная жизнь основана на размножении репликаторов определенного типа – полинуклеотидов РНК и ДНК. Оказалось, что – не только. К «нестандартным» биологическим репликаторам и относятся прионы, представляющие собой особым образом свернутые молекулы прионного белка PrP. Этот белок в норме присутствует на мембранах нейронов и выполняет какие-то полезные функции, связанные с передачей сигналов (какие именно – пока еще не вполне ясно). Но в результате «неправильного сворачивания» он приобретает патогенные свойства (вызывает нейродегенеративные болезни, такие как, например, коровье бешенство). Более того, он заставляет «здоровые» молекулы «неправильно перезакручиваться» (благодаря чему и развивается болезнь). Таким образом, прионовый белок размножается в клетке (сначала в одной, а далее инфицируются другие клетки).

Прионы по свойствам напоминают вирусов тем, что могут размножаться только за счет ресурсов, предоставляемых хозяйской клеткой. Вирусу необходимо, чтобы клетка синтезировала для него вирусные белки согласно «инструкциям», записанным в вирусной ДНК или РНК. Приону же необходимо, чтобы клетка синтезировала для него нормальные молекулы прионного белка, а прион уже сам превращает их в свои копии. И в этом принципиальная разница между вирусом и прионом – размножение последнего происходит *без участия нуклеиновых кислот*.

Итак, рассматриваемый (продолжающийся поныне) период развития науки о наследственности может квалифицироваться как заключительная стадия проникновения внутрь сущности феномена наследственности – установления на элементарном (вещественно-молекулярном) уровне того, что есть «наследственное вещество» и какова «конструкция» «биохимической машины» (включающую в себя как «наследственное вещество (ДНК, РНК), так и вещества белковой и прочей природы»). Соответствующие исследования, очевидно, являются заключительным отрезком исследовательского пути «от свойства к веществу», «от внешнего к внутреннему». Расшифровка же наследственной программы и установления механизмов ее реализации характеризуются обратной направленностью – «от вещества к свойству» и «от внутреннего к внешнему». По мере проникновения вглубь «святая святых» – наследственности человека – все острее встают вопросы морального плана (допустимо или нет вмешательство в наследственность). То есть современная генетика демонстрирует погруженность проблемы наследственности не только в естественно-научный, но и социокультурный контекст, что характерно для постнеклассической науки.

В задачу данной статьи не входил детальный анализ проводящихся в настоящее время исследований, тем более что однозначных их результатов во многих случаях еще нет. В контексте данной работы важно то, что в постнеклассический этап исследование феномена наследственности определяется и характером использования его результатов, что зависит от мировоззренческих установок, общего состояния культуры современного общества. В этих условиях уровень концептуализации принадлежит важная роль, обеспечивающая понимание развивающихся объектов с позиции гуманистических идеалов и в диалектической взаимосвязи всех аспектов исследования, т.е. с позиции понимания развивающихся феноменов как целостных систем. Учение о наследственности постнеклассического этапа своего развития шире естественно-научной его интерпретации, смысл его дальнейшего развития – в синтезе знаний о неживом, живом и социальном. Резкое возрастание этических (и правовых) проблем науки, ответственности ученых за характер использования полученных результатов объясняется опасностью их использования в антигуманных целях. Поэтому попытки вмешательства в наследственность, стремление усовершенствовать человеческую природу могут осуществляться только с позиции «не навреди жизни». Истина утратила абсолютно самодовлеющий характер – надо знать цену ее использования, которую может заплатить человечество. Погружение учения о наследственности в контекст его гуманистического предназначения превращает генетику из науки естественной в науку и гуманитарную, науку о человеке. На примере развития учения о наследственно-

сти начинает сбываться предвидение: «Впоследствии естествознание включит в себя науку о человеке в такой же мере, в какой наука о человеке включит в себя естествознание: это будет одна наука» [6, с. 596].

ЛИТЕРАТУРА

1. Биологический словарь On-line. [Электронный ресурс]. - URL: <http://bioword.narod.ru/N/N025.htm>.
2. Вельков В.В. Опять актуален вопрос: что такое ген? [Электронный ресурс]. - URL: http://lib.atheo-club.ru/index.php?action=show_article&a_id=25 (дата обращения: 24.05.2013).
3. Ген: современное определение [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.medbiol.ru/medbiol/genexp/0004b92c.htm#0004264d.htm> (дата обращения: 06.10.2012).
4. Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. Научно-исторические очерки. - СПб.: Борей Арт, 2000.
5. Лобашев М.Е. Генетика. - Л.: Изд-во ЛГУ, 1967.
6. Маркс К., Энгельс Ф. Из ранних произведений. - М.: Госполитиздат, 1956.
7. Назаренко С.А. Эпигенетическая регуляция активности генов и ее эволюция [Электронный ресурс]. - URL: <http://www/evolbiol.ru/nazarenko2002.htm>.
8. Назаров В.И. Эволюция не по Дарвину: смена эволюционной модели. - М.: КомКнига, 2005.
9. Эволюционная экология // Проблема вида и видообразование: материалы II междунар. конф. - Томск: ТГУ, 2002. - Т. 2 [Электронный ресурс]. - URL: <http://Наука.1972.www/evolbiol.ru/nazarenko2002.htm> (дата обращения 12.08.2013).
10. Brink R.A. A genetic change associated with the R Locus in maize which is detected and potentially reversible // Genetics. - 1956. - Vol. 41. - P. 872-889.
11. Depicker A., Montagu M. van. Posttranscriptional gene silencing in plants // Cur.Op.Cell. - 1957. - Vol. 9. - P. 373-382.
12. Kleinjan D.-J., Jeiningen V. van. Position effects in human genetics disease // Hum. Mol. Genet. - 1998. - Vol. 7. - P. 16-18.

THE POST-NONCLASSICAL STAGE OF CONCEPTUALIZATION OF THE TERM «HEREDITY»

Kochergin A.A.

The peculiarities of conceptualization of the inheritance notion in the context of philosophical categories "property-substance", "internal-external" and other categories characteristic of the current period of post-non-classical stage of development of genetics are identified. The definition of a gene inherited as part of the genome that affects any phenotypic trait is proposed. Scientific discoveries in biology, which helped to define the concept of "inheritance", are described.

Key words: heredity, gene, genotype, phenotype, DNA, RNA, mutation, sign, substance, property, interior, exterior, dialectics, epigenetics, A. Garrod, B. McClintock, M. Green, M.D. Golubovsky, T. Hogness, G.P. Georgiev.

Сведения об авторе

Кочергин Алексей Альбертович, 1963 г.р., окончил НГУ (1985), МГУ им. М.В. Ломоносова (1999), Московский институт переводчиков (2011), соискатель МГТУ ГА, автор более 40 научных работ, область научных интересов – философия и методология науки.