

ПАРАДОКСЫ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ ИСТОРИИ ГЕНЕТИКИ: ЭССЕ

М. Д. Голубовский

Федеральное бюджетное учреждение Институт истории естествознания и техники РАН, Санкт-Петербургский филиал
mdgolub@gmail.com

© М. Д. Голубовский, 2015

Обсуждены некоторые парадоксы концептуальной истории генетики. Задержка или лаг-период в 20-35 лет в признании ряда крупных открытий рассмотрена как норма в динамике научного знания. Сюда входят работы Менделя и Макклиток, а также концептуальные новации как гипотеза о теломерах А. Оловникова. Лаг-период коренится в самой природе научного творчества. Оно во многом носит личностный характер (М. Полани). Знание о целостных свойствах биологических объектов и сложных явлений внерационально, интуитивно. Личностное знание первооткрывателя трудно логически обосновать и адекватно вербализовать. Нужно время для накопления сходных фактов. Рассмотрены основные пары альтернативных установок или эвристик, которые определяют направление научного поиска в генетике. Среди них холистический - элементаристский, эволюционный (исторический) - номотетический подходы. Эти альтернативы взаимодополнительны. Выбор эвристик зависит от личности исследователя. Эволюция понятий о генах и мутациях (Де Фриз, Иогансен, Морган) отражает обратное соотношение между точностью и правильностью/ Увеличение в точности и связанные с этим успехи порождают соблазн детерминизма и неполного знания. Механизм отторжения научным сообществом неканонических фактов и концептов определен как когнитивная толерантность. Он состоит в маргинализации новаций как неких исключений, связанных с многообразием и сложностью биологических объектов. Мало кто сомневался в точности экспериментальных данных Макклиток, но ее данные маргинализировались как некие периферийные феномены, возможные в некоторых линиях и локусах кукурузы. Подобное же отношение сохранялось и к работам по нестабильности ряда генов в лабораторных линиях дрозофил. Работы автора и его коллег по генетическому анализу нестабильных мутаций в природных популяциях и гипотеза о связи вспышек мутаций в природе с инсерциями мобильных элементов во многом изменили концептуальный ландшафт в данной области исследований.

Ключевые слова: генетика, концептуальные открытия, непризнание, личностное знание, эвристики, ген, мутация, нестабильность, когнитивная толерантность.

SOME PARADOXES OF CONCEPTUAL HISTORY OF GENETICS: ESSAY

M.D. Golubovsky

The article discusses some paradoxes in the conceptual history of genetics. The delay or lag-period in the recognition of an important discoveries or concepts may constitute 20-25 years. The recognition delay of Mendel's laws in XIX century was repeated in the middle of XX century in the case of B.McClintock's mobile elements discovery. The similar situation was repeated concerning of A. Olovnikov's telomere organization concept. The lag-period is rooted in the personal knowledge phenomenon (M. Polanyi). Scientific biological knowledge in many aspects is non-rational, intuitive, especially it concerns a holistic aspects of the biological objects and processes. It is hard to verbalize and translate the personal knowledge into scientific community. There are pairs of alternative heuristics that are complementary: holistic and reductionistic approaches or evolutionary (historical) and nomogenetic ones. The heuristic option depend from psychological profile of the researcher. Evolution of a 'gene' and 'mutation' concepts (Hugo deVries, Johannsen, Morgan) exhibits a reverse ratio between exactness and correctness. The psychological mechanism of non-recognition of new conceptual or experimental novelties consists of their marginalization as an exclusions, possible in some species or in some lines/loci. Nobody challenged the experimental data of McClintock but a few accepted her mobile elements concept. The same concerns the transposition data obtained by M.M.Green in some loci of laboratory Drosophila stocks. The author's studies on genetic analysis of multiple instable mutations occurring in distant natural Drosophila population and the hypothesis of their connection with insertions published in the ends of 1970s was greatly promoted to general recognition of insertional mutagenesis as a powerful source of spontaneous hereditary changes in nature.

Key words: concept, personal knowledge, discovery, non-recognition, heuristics, gene, mutation, cognitive tolerance.

2015 год знаменателен двумя юбилеями в генетике. 150 лет назад, 8 февраля и 8 марта 1865 года, на двух заседаниях Брюннского общества естествоиспытателей Грегор Мендель сообщил об открытых им законах наследования признаков. Его статья была опубликована в трудах общества, десятки копий разосланы специалистам. Но осознание смысла законов Менделя и их переоткрытие ждало 35 лет. Причины долгого непризнания лежат гораздо глубже обычного консерватизма сообщества или неизвестности Г. Менделя в научной среде того времени. Они уходят в тайны научного творчества. В 1915 г., ровно 100 лет назад, вышла книга Томаса Моргана и его трех учеников о хромосомной теории менделевской наследственности. Здесь признание проходило уже быстрее, но также сопровождалось критикой, скепсисом, неприятием со стороны основателей генетики Бэтсона и Иогансена, а также со стороны ряда крупных эмбриологов. Эти коллизии глубоко и всесторонне проанализированы в монографии и недавней статье историка науки Музруковой (2002; 2015).

В 1935 г. оригинальная статья Менделя «Опыты над растительными гибридами» вышла на русском языке отдельным изданием в серии «Классики естествознания». Прекрасный биографический очерк о Менделе, перевод всей статьи и примечания сделал профессор Константин Андреевич Фляксбергер (1880-1942), выдающийся знаток пшеницы, соратник Н.И. Вавилова. Все современное учение о наследственности покоится на открытии Менделя, отметил Вавилов в кратком предисловии. Он назвал статью Менделя «бесспорно, одной из замечательнейших работ, на которых должен учиться каждый биолог». Готовя эти заметки, я вновь перечитал основателя генетики, причащаясь к логике его опытов и выводов. «Следовать за мыслями великого человека есть наука самая занимательная» (Пушкин). Но здесь погружение в прошлое невольно сопровождалось щемящей горечью. Вавилов и Фляксбергер погибли в сталинских лагерях в период воцарения Лысенко. Да и само юбилейное издание книги Менделя изымалось из библиотек и уничтожалось.

В 1996 г. немецкий генетик Мюллер Хилл, повествуя об истории открытия оперонов у бактерий, посетовал, что для молодых исследователей история науки как бы не существует. Они плохо представляют длинный извилистый путь к современному знанию. Рецензент книги Сидней Бреннер, патриарх молекулярной генетики, нобелевский лауреат, возразил со свойственным ему саркастическим юмором. Нет-нет, история науки интересует молодых биологов. Но только они делят ее на два периода - последние два года и все остальное. Вспоминается сходное школьное изучение истории страны в советское время с ее делением на два периода - прошлые сотни лет и после революции 1917 года.

Дабы воссоздать реальную историю науки, редактор американского журнала "Genetics" Дж. Дрэйк в 1986 г. решил предварять каждый номер заметкой в специальном разделе «Перспективы генетики» с подзаголовком: исторические, критические и анекдотичные комментарии. Более четверти века данный раздел журнала вдохновенно вел авторитетный популяционный генетик Джеймс Кроу (1916-2012). Чтение тома этих заметок (Perspectives..., 2000) подобно брызгам живой воды на застывшее прошлое и принятый ныне сухой протокольный стиль научных статей: только голые факты, краткое обсуждение, избегать прилагательных и личных эмоций. Я решил написать данные заметки в свободном жанре эссе и обсудить некоторые критические моменты в развитии генетики, разные исследовательские подходы, трудности и парадоксы в восприятии нового.

В истории человеческой мысли повторяется любопытный феномен. В каждый период ее развития ученые полагают себя стоящими на строго критической позиции, лишённой догматизма. Но проходит некоторое время, и их идейные дети обвиняют отцов в недалёковидности и упрощениях. А затем, в свою очередь, подвергаются такому же обвинению со стороны своих идейных детей. Неплохой терапией от этого конфликта научных поколений служит юмор. Томас Морган на вопросы, чем он занимается, обычно отвечал, что проводит три рода опытов: дурацкие, чертовски дурацкие и те, что еще хуже двух первых (Музрукова, 2000, с.103). В пандан этой шутке и один из советов другого классика генетики Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского - не относиться к своим гипотезам со «звериной серьезностью». Этому духу следовали известные школы по молекулярной биологии в Мозжинке. Они проходили под эгидой висевшего рисунка лошади с плакатом: «От ложного знания к истинному незнанию» - афоризм мудреца-цитолога Владимира Яковлевича Александрова.

Биолог и философ Александр Александрович Любичев (1925) впервые провел впечатляющий анализ развития генетики в первый бурный период ее становления. Его подход включал необычные для тех лет познавательные установки. В движении науки регулярно происходит смена концепций. При этом старые комплексы фактов организуются в новую систему. Факты, бывшие центральными, перестают быть таковыми. Им на смену выдвигаются другие, которые доселе оставались в тени или на задворках науки. Устаевают, изменяются или вовсе сходят со сцены понятия и теории. Выбор пути научного поиска в хаосе фактов и «парламенте идей» в сильной степени зависит от мировоззрения и психического склада исследователя. Когда я работал над книгой об истории идей и понятий в генетике

на протяжении XX века (Голубовский, 2000), историко-научные подходы Любищева оказались созвучны моим ощущениям и опыту.

Полярные подходы к истории науки: неясный диалог

По удивительному совпадению в 1975 г. были опубликованы размышления «Трактат о лженауке» известного биофизика и молекулярного биолога Михаила Владимировича Волькенштейна и статья А.А. Любищева «Уроки истории науки». Позиции двух ученых оказались столь полярными, что образовали как бы эпистолярный диалог. Вот некоторые положения (указаны инициалы авторов).

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 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, здание науки стоит на безупречном фундаменте и нуждается лишь в планомерной достройке.

Для меня очевидно: понятию "лженаука" в трактате Волькенштейна придан слишком расширительный смысл. Туда попадает и то, что «*противоречит ранее установленным фактам и закономерностям*», и статьи, написанные специалистами в других областях или дилетантами, и даже работы, где есть «*попытки возрождения уже опровергнутых представлений*». Ныне, полагает известный биофизик, когда «*научные методы развиты всесторонне и наука делается коллективно*», можно легко отделить подлинные факты от артефактов. Например, по аналогии со вторым началом термодинамики, нет смысла дискутировать о «*законе наследования приобретенных признаков*».

Действительно, такого закона нет. Однако, в этой области известны давние острые дискуссии, полярные мнения авторитетных биологов. Проблема наследования приобретенных признаков (НПП) – то есть изменений, возникающих массово в ходе онтогенеза (не мутантных), с достаточным основанием могла считаться закрытой в рамках классической генетики. В ее рамках возник строгий водораздел между модификациями, нормой реакции генотипа и мутациями. Но организация и функционирование наследственной системы оказались сложнее. Были обнаружены разнообразные факты неканонического наследования (Хесин, 1984). Ревизия проблемы НПП стала очевидной с переходом на молекулярный уровень и изменениями взглядов на структуру и функции генома. Многие факты неканонического наследования, внешне сходные с НПП, получили истолкование на уровне либо популяционной генетики внутриклеточных элементов и структур, либо в рамках динамической или эпигенетической наследственности (Голубовский, Чураев, 1997).

История генетики оппонировала и мнению, что непринятие или задержка в признании крупных открытий остались в прошлом. Пример тому - сходная судьба долгого непризнания открытий Грегора Менделя и Барбары МакКлинток, разделенных почти столетием. Это ведь своего рода естественный эксперимент в истории науки! Грегор Мендель – католический монах, неизвестный диоетант в профессиональной биологии своего времени. Тогда как Барбара МакКлинток (1902-1993) ко времени открытия ею мобильных элементов в начале 1950-х годов была признанным авторитетом в области цитогенетики, членом Американской академии наук, вице-президентом Американского генетического общества. Но ее новая концепция воспринималась с недоверием, скепсисом и раздражением (The Dynamic Genome... 1992).

Вот более близкий нам пример. Московский биолог Алексей Матвеевич Оловников в 1971 г. выдвинул концепцию о неизбежном укорочении концов линейных хромосом (теломер) в каждом цикле деления клеток. Он зримо представил, что фермент ДНК-полимераза, доходя до конца хромосомы, не может реплицировать то место, которое занимает сам. Необходим некий компенсаторный механизм, который в каждом цикле деления достраивал бы концевые участки хромосом до их исходной длины. Иначе неизбежна гибель клеток, а на уровне организма – патология и старение. Предсказания Оловникова были опубликованы в 1971 г. в Докладах Академии наук СССР и в американском журнале по теоретической биологии. Но эти идеи оставались в тени около пятнадцати лет.

Оловников вспоминает, как в начале 1970-х годов он был обескуражен недоверием и непониманием: «Я бежал

к молекулярным биологам с просьбами заняться и проверить это. А мне мило так говорили: ну ты же вроде не дурак, что же ты чушь несешь. Ведь всем известно, что геном стабилен, не может он укорачиваться. А я настаивал - ну скажите, где у меня логические проколы, ну попробуйте, все равно это сделают на Западе, давайте же мы вперед попытаемся». (см.: <http://cbio.ru/page/43/id/3377/>). Действительно, гипотеза подтвердилась американскими исследователями, которые в 2009 г. были удостоены Нобелевской премии, увы, без автора-пророка. Его предвидение можно сравнить с классической гипотезой Августа Вейсмана, пришедшего в 1887 г. к выводу, что у всех организмов с половым размножением должен быть особый тип деления клеток (мейоз). В ходе этого деления при образовании гамет число хромосом должно уменьшаться вдвое. Иначе это число непрерывно возрастало бы при каждом акте оплодотворения. А оно у каждого вида свое и относительно постоянное.

Концепция личного знания и биология

История генетики свидетельствует, что долгое непризнание и оттеснение на периферию ряда крупных открытий типично в бытовании науки. Я обозначил этот феномен *лаг-период* (Голубовский, 2000). Его причины коренятся в самой сути научного творчества. Новое видение творца-первооткрывателя – это трудно передаваемое другим «личное знание». Именно так назвал свою книгу физико-химик и философ науки Майкл Полани (1985). Стержень его концепции - существование двух типов знания - явного, вербализуемого, выражаемого в словах и знаках, и неявного знания, скрытого, подразумеваемого. Целостные свойства сложной системы не могут быть познаны лишь детальным изучением отдельных элементов. Постигание целого невозможно без интуиции, эмоционального отношения к объекту познания (*синдром Пигмалиона*). Неявное знание существует в форме персональных символов или образов. Оно порой не осознается даже самим исследователем или крупным экспертом. Таково знание систематика о морфологии изучаемых видов и тонких различий между ними, знание хирурга о тончайшей топографии органов, глубокая оценка позиции шахматным мастером. Все это относится к подсознательному, трудно вербализуемому, несловесному или неявному знанию. Но именно оно определяет правильный выбор из хаоса фактов.

Барбара МакКлинток поведала, что «знает в лицо» каждое изучаемое растение, а проводя наблюдения под микроскопом, порой чувствует себя хромосомой, погруженной в клетку (Keller, 1983). Метафора передает ее ощущение целостных свойств клетки и организма. В.Я. Александров после 60 лет исследований клеточной физиологии,

уверял, что «у клетки есть хоть маленькая, но душа». Здесь образно выражены ощущения и понимание клетки как целостной системы, способной к целенаправленному поведению. Оно состоит в способности к адаптации, поддержанию внутренней стабильности и репарации повреждений. Отсюда познавательная установка Александрова (1985): «организмы существуют не столько благодаря внешней среде, сколько вопреки ей».

Личностное знание творца, эксперта трудно выразить словами и передать другим. Библейский пророк у Пушкина в минуты вдохновения постигал и «гад морских подводный ход и дольней лозы прозябанье». Сходным внесловесным знанием обладали и великие селекционеры, Бербанк и Иван Владимирович Мичурин, осматривая сеянцы яблонь или слив, пробовали на ощупь листья, почки («лозы прозябанье») и загодя оценивали, какие по вкусу плоды будут у данной взрослой формы и стоит ли оставлять ее для селекции.

Многие исследователя описывают удивительное чувство интеллектуальной гармонии, когда вдруг доселе непонятные факты укладываются в единое целое. Оно более всего убеждает первооткрывателя в ценности своей гипотезы или концепции. Недаром Г. Мендель в первых же строках своей классической статьи пишет о «**поразительной закономерности**» (выделено мной - М.Г) в наследовании форм, которая всегда повторялась в потомстве гибридов. Красота и строгость числовых соотношений признаков - 3:1 в потомстве моногибридов (формы, отличные по одному признаку) или 9:3:3:1 у дигибридов, точное предсказание характера расщепления в следующих поколениях, - все это убеждало Менделя, что найденные на горохе закономерности универсальны и имеют «*большое значение при выяснении истории развития органических форм*».

Но затем возникает трудная проблема – передать свое личностное знание другим. «Другому как понять тебя / Поймет ли он, чем ты живешь? / Мысль изреченная есть ложь». Ложь в смысле трудности на словах передать озарение, явившуюся вдохновенную истину. Возникает естественная преграда в трансляции сообществу своего личностного знания, адекватной вербализации своих «таинственно-волшебных дум». Отсюда истоки недоверия и неизбежный скепсис. Особенно, если открытие или концепция противостоят сложившемуся знанию.

Консервативность по отношению к новой парадигме (известный термин Томаса Куна (1922-1996) следует считать нормой в поведении научного сообщества.

Признание нового требует активного взаимодействия с обеих сторон. Сергей Викторович Мейен, выдающийся палеоботаник и философ науки, выдвинул «**принцип сочувствия**» как необходимый элемент научной этики.

Не отвергать с порога непривычные идеи и построения, а постараться проникнуться видением оппонента (Мейен, 1977). Реальность науки, судя по истории генетики, далека от этого идеала.

Я выделяю три ступени научного познания - (1) просто знание о каких-либо конкретных фактах или явлениях, (2) понимание их сути и (3) эмоциональное отношение, когда частное знание ощущается как гармоничный элемент целого.

В этом контексте любопытна переписка двух выдающихся генетиков Бориса Львовича Астаурова и Сергея Николаевича Давиденкова. Астауров пишет о своем открытии в конце 1920-х годов феномена автономности в характере проявления мутантных признаков на билатеральных органах, на правой и левой сторонах тела. Открытие асимметрии проявления билатеральных признаков при полной идентичности генотипа и среды – было неожиданным парадоксом. Астауров, по его словам, был, «ошеломлен парадоксальностью наблюдения». Помимо влияния генотипа и среды он постулировал третью причину изменчивости. Эта случайная (или стохастическая) изменчивость. Она связана с многоступенчатым ландшафтом в развитии изучаемого билатерального признака. Здесь важны и пороговые эффекты, ситуации, когда выбор между мутантным или нормальным проявлением признака происходит по принципу «все или ничего».

Наглядный пример - доминантная мутация билатерального признака полидактилии у человека, шестипалости на руках или ногах. Уже в Библии упомянут один филистимлянин с редким полным проявлением мутации - «человек рослый, имевший по шести пальцев на руках и на ногах, всего двадцать четыре» (2 Цар:21-20). Однако, такое полное билатеральное проявление мутации – редкость. Обычно шестипалость проявляется односторонне и неполно. «*Был мой отец шестипалым / Как маленький лишний мизинец / Прятать он ловко умел в левой зажатой руке*», - сообщает поэт В. Ходасевич. Мутация у его отца проявилась лишь в добавочном мизинце на левой руке. У секс-символа Мэрилин Монро шестипалость проявилась только на правой ноге, а у товарища Сталина - на левой (по описаниям агентов охраны). Интересен и популяционный аспект полидактилии - влияние генотипической среды на частоту возникновения мутации и встречаемости признака. У европеоидов частота его появления среди новорожденных составляет 1:1340, а среди народов Африки и у темнокожих Америки 1:140, в десять раз выше. Подобная странность требует изучения.

Чтобы полностью оценить идею о случайной изменчивости в проявлении и выражении билатеральных признаков, мало было знать о ней, надо было ее "прочувство-

вать". Именно так пишет Борис Львович в 1949 г. в письме к Давиденкову: "*По опыту я знаю, что изложенные мной соображения далеко "не прочувствованы" даже весьма искушенными генетиками-теоретиками и притом даже теми наиболее проницательными из них, которые не только сделали основной вклад в анализ неполно проявляющихся признаков, но и сумели усмотреть их значение для области невропатологии*".

Прочувствовал эту идею известный генетик В.П. Эфроимсон. Он с успехом применил ее для истолкования сильного разброса в проявлении и выражении генетически зависимых патологий поведения. Мозг билатерален, причем две его половины отвечают за разные стороны психики. Эфроимсон пришел к выводу, что большой разброс в проявлении наследуемой шизофрении зависит от того, затронуты ли мутацией только правое или только левое, или же оба полушария вместе.

Концептуальные открытия

Полани аргументировал важность в истории науки концептуальных открытий. Они не менее важны, нежели новые экспериментальные факты. Сюда входят введение новых терминов, понятий, символических способов представления данных, а также собственно концептуальных новаций. Понятия и символы - это удачный способ выразить неявное знание в более доступной для других знаковой форме. Например, в истории химии важной концептуальной новацией было предложение ученика Авогадро итальянского химика Станислао Канницаро (1826-1910). На 1-м Международном конгрессе химиков в Карлсруэ в 1860 г. он убедил химиков стать на позиции атомно-молекулярного учения и разграничивать понятия "атом", "молекула" и их весовых эквиваленты. Сегодня, пишет Полани, столь же трудно представить, почему химики долго пользовались неточными понятиями, как решив задачу-головоломку, снова стать перед ней в тупик. Канницаро изложил свою теорию в брошюре, и роздал всем участникам конгресса.

Среди них были будущие со-основатели Периодической таблицы элементов Д.И. Менделеев и Юлиус Мейер. Последний вспоминал: «*Я также получил экземпляр... Я перечитал его не раз... Меня поразила ясность, с которой там говорится о важнейших спорных пунктах. С моих глаз спала пелена, исчезли все сомнения. Взамен появилось чувство спокойной уверенности*». Менделеев в конце жизни также вспоминает о большом влиянии на него конгресса в Карлсруэ.

Возникает интересный вопрос. А не мог ли Грегор Мендель, учившийся в Венском университете в 1851-1853 годах и затем читавший курс физики в реальном училище, знать о новациях Канницаро и задуматься о возможности сход-

ных наследственных элементов у живых организмов? Мендель внес подобную ясность в биологию, постулируя неслиянные пары наследственных факторов и их вероятностные ассоциации в потомстве гибридов.

Концептуальные открытия Менделя

Мендель создал язык генетики, ввел понятия рецессивных и доминантных признаков и буквенную символику для описания результатов скрещиваний. Это дало возможность представить в ясной форме характер наследования признаков в ряду поколений, математически описывать количественные закономерности расщепления и анализировать его сложные случаи. Разработанная Менделем буквенная символика гибридологического анализа (концептуальная нговация) оказалась даже более устойчивой и инвариантной, чем сами законы наследования! Последние применимы в строгом смысле лишь для диплоидных организмов с половым размножением. При этом они выполняются лишь при соблюдении ряда условий - равная вероятность гамет разных классов у двух полов, одинаковая жизнеспособность всех классов расщепления и т.д. Тогда как менделевская символика используется и ныне в генетике бактерий и вирусов.

Самой важной новацией Менделя была концепция о неслиянных у гибридов парах наследственных факторов, которые определяют альтернативные признаки у родителей. Здесь, по существу, предсказана парность хромосом, их независимое расхождение в процессе мейоза (стержень моргановской хромосомной теории) и, если угодно, двойная спираль ДНК. Поистине, крупные открытия уходят в глубины, о которых не всегда подозревает их первооткрыватель (Трапезов, 2015).

Судьба термина «ген»

Термин «ген» был предложен в 1909 г. датским физиологом и генетиком растений Вильгельмом Иогансенем (1857-1927) в его замечательной книге «Элементы точного учения о наследственности и изменчивости» (Иогансен, 1933). Это произошло три года спустя после введения английским генетиком У. Бэтсоном термина "генетика". Еще Дарвин выдвинул в 1868 г. гипотезу пангенеза, согласно которой все клетки организма отделяют от себя особые частицы или геммулы, которые могут передаваться в ряду поколений. Затем Гуго де Фриз в 1889 г. высказал гипотезу внутриклеточного пангенеза и ввел термин "панген" для обозначения имеющихся в клетках материальных частиц, которые отвечают за вполне конкретные наследственные свойства. Геммулы Дарвина представляли ткани и органы, тогда как пангены де Фриза соответствовали наследственным признакам внутри вида.

Вильгельм Иогансен начинал научную карьеру как физиолог растений, изучая метаболизм семян и луковиц в стадии покоя и прорастания. Он считал удобным пользоваться только второй частью термина де Фриза "ген", и заменить этим кратким словом неопределенное понятие "зачатка", "детерминанта" или "наследственного фактора". При этом Иогансен решительно подчеркивал, что термин ген «совершенно не связан ни с какими гипотезами и имеет преимущество вследствие своей краткости и легкости, с которой его можно комбинировать с другими обозначениями». Термин ген оказался нужен Иогансену как удобная фикция, чтобы создать ключевое производное понятие генотип для обозначения наследственной конституции гамет и зигот, в твкже термин фенотип для обозначения «фенов» - внешних признаков и свойств организма. Термин "ген" получил распространение именно вследствие своих знаковых, символических и семантических преимуществ.

«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. Я опасуюсь, что мы быстро разоведем 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 заявить, что исследователи, которые работают на основе правил Менделя, не забывают о гипотетической природе факторов». Не правда-ли, можно подумать, что это пишет Трофим Денисович Лысенко. Но нет - это слова из приветственной речи Морган в Сент-Луисе на съезде Американской ассоциации селекционеров в 1909 году (Голубовский, 2000: Музрукова 2002). Томас Морган до 1910 г. «вполне может быть назван анти-менделистом», вспоминал его ученик и соратник Альфред Стертевант в лекции, произнесенной 16 августа 1967 г. в Вудс Холле, где присутствовали во время своего группового визита в США четыре советских генетика С.И. Алиханян, Б.Л. Астауров, Д.К. Беляев и Н.П. Дубинин (Sturtevant, 1992).

В 1910 г. Иогансен был приглашен в США для получения почетной степени и прочел серию лекций в разных университетах. В это время произошла его судьбоносная встреча с Морганом. Хотя Морган посетил Гуго де Фриза в Амстердаме и «из первых рук» познакомился с теорией мутаций и мутантными формами энотерны, но лишь

после бесед с Иогансеном эмбриолог Морган сменил свой скепсис к менделизму и решил вплотную заняться генетикой. В 1910 г. он организовал знаменитую дрозофилиную группу в Колумбийском университете. В нее входили только что окончившие университет А. Стертевант, К. Бриджес и Г. Меллер. Иными словами, после лекций Иогансена Морган «поклонился тому, что сжигал». И уже через пять лет появилась созданная в этой группе хромосомная теория менделевской наследственности. Поразительные извивы истории науки.

Морган материализовал, казалось бы, фантомные гены Иогансена в определенных локусах хромосом. Однако, теперь уже он, в свою очередь, столкнулся со скепсисом со стороны и самого автора понятия «ген», и со стороны Уильяма Бэтсона, апостола менделизма и автора термина «генетика». Иогансен до конца жизни скептически относился к жесткой связи генов как элементарных единиц генотипа с локусами хромосом. Его скепсис оказался в перспективе оправданным. С некоторым смущением в июле 1926 г. Иогансен пишет в предисловии к третьему немецкому изданию своей книги: *"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).

В декабре 1921 г. патриарх генетики Бэтсон (Н.И. Вавилов стажировался у него в лаборатории в 1913 г. и почитал его своим учителем) также совершил поездку по США. Он приехал на неделю в лабораторию Моргана, остановился у него дома, беседовал с молодыми соавторами хромосомной теории Бриджесом и Стертевантом, склонив свою седую голову над микроскопом и наблюдая хромосомы. Лишь после этого великий генетик-менделист умерил свой скепсис, признаваясь, однако, в письме к жене: *«Я высказываю более восторга, чем я чувствую на самом деле ... я чувствую его сердечность, но ничто не возвышает его выше среднего уровня»* (Музрукова, 2000, с. 128). Несмотря на эту приватную эпистолярную оценку, Бэтсон, вернувшись в Англию, тут же пригласил в свою лабораторию для оазвития исследований по цитологии 20-летнего Сирила Дарлингтона, ставшего затем классиком цитологической генетики.

Концептуальные новации С.С. Четверикова и его школы

В 1921 г. директор Института экспериментальной биологии Николай Константинович Кольцов пригласил Сергея Сергеевича Четверикова организовать генетическую лабораторию. Четвериков, как и Морган, объединил вокруг

себя группу талантливых молодых зоологов, которые образовали знаменитый кружок-семинар «СООР» (Союз орудий). Среди них были Б.Л. Астауров, Е.И. Балкашина, Н.К. Беляев, С.М. Гершензон, П.Ф. Рокицкий, Д.Д. Ромашов, Н.В. Тимофеев-Ресовский. Их исследования, проводимые под эгидой Кольцова и Четверикова, породили московскую школу эволюционной генетики (Бабков, 1985). Статья Четверикова «О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики» положила начало генетике популяций. Возникли новые понятия и концепции, ставшие классическими.

Прежде всего, отмечу представление о мутационном давлении или о постоянно идущем мутационном процессе, который непрерывно насыщает популяции каждого вида гетерозиготными рецессивными мутациями. Исключительно важным было введение понятия генотипическая среда: гены, оставаясь относительно независимыми друг от друга, действуют в генном ансамбле. Конечный фенотип – это всегда результат взаимодействия множества генов, образующих генотип. Четвериков акцентировал тезис: один и тот же ген проявляет себя различно в зависимости от комплекса других генов, с которыми он взаимодействует в ходе индивидуального развития и колебаний внешней среды.

Большинство признаков имеют варьирующее проявление и выражение, обычный менделевский анализ затруднен. Для описания фенотипической реализации генов, влияющих на такие признаки, Тимофеев-Ресовский разработал принципы генетического анализа и систему понятий, которые составили основу фенотипической науки об изучении становления признаков в ходе онтогенеза (Соколова, 1998). Были введены два важных понятия фенотипической частота проявления данного мутантного признака (пенетрантность) и степень его выражения (экспрессивность). Тимофеев-Ресовский исследовал далее, как изменение температуры и генотипической среды влияют на проявление и выражение разных мутаций. Было обосновано важное разграничение между двумя критическими периодами в становлении любого признака. Первый период был назван детерминация - время и место в ходе онтогенеза, когда определяется, в какую сторону - нормы или мутации - сдвинется фенотипическое проявление признака. Второй период - дифференциация - определяет характер конечного выражения данного мутантного признака.

Оказалось, что действие повышенной температуры в ходе развития может отличаться по знаку для двух, разделенных по месту и времени процессов развития - детерминации и дифференциации. Далее, Тимофеев-Ресовский ввел понятие наследственная конституция, особенно важное в генетике человека. Под этим понимается следу-

ющая триада. Во-первых, генный ансамбль или генотип, который определяет предрасположение к определенной форме фенотипического проявления признака, во-вторых, характер реакции данного генотипического ансамбля на воздействия внешних факторов (температура, инфекционные болезни, яды), и в третьих, влияние специфических генов-модификаторов. В силу различия в наследственной конституции, один и тот же признак в одной популяции может наследоваться как доминантный, а в другой популяции - как рецессивный.

Эта система понятий определила важную прикладную задачу в медицинской генетике - изучение изменчивости наследственных заболеваний в зависимости от генотипа, географических и этнических факторов. Таким образом, уже в 1920-е годы в работах школы Четверикова был развит целостный подход к взаимодействиям генотип-среда. Здесь генетика популяций сомкнулась с генетикой развития и фенотипической (Бабков, 1983).

Наследственное предрасположение вовсе не означает жесткий детерминизм, что нередко по невежеству приписывают классической генетике. Н.К. Кольцов, основатель евгенического движения и генетики человека в России, уже в 1920-е годы ввел понятие эвфеника. Под ним понимается комплекс внешних воздействий, способных либо понизить, либо вовсе погасить нежелательное проявление тех или иных мутаций. Хрестоматийный пример - мутация фенилкетонурии, обычно приводящая к идиотии. Но изменение режима питания (особая диета) с самых первых дней рождения снимает вредное действие мутации.

Стиль и познавательные установки (эвристики)

Стиль в науке столь же закономерен, как и в искусстве, ибо процесс познания неотделим от личности, от ее системы ценностей и психологического профиля. Особенно это относится к биологии, где трудно выстроить замкнутую логическую схему, которую можно однозначно и убедительно сопоставить с опытными данными. Отсюда многообразие познавательных установок или эвристик. Математик, философ и методолог науки Юлий Анатольевич Шрейдер выделил основные пары противоположных эвристик в биологии:

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. Рассматривай все явления исторически, в эволюционном аспекте.

3а. Анализируй свойства явлений, зависимые от внутренних закономерностей.

4. Стремись отделять акт познания от познаваемой вещи.

4а. Учитывай связь между познанием и объектом познания.

Выбор эвристики в конкретной ситуации зависит от личности исследователя, его опыта, интуитивных побуждений, предчувствий. Менделя интересовали общие закономерности наследования признаков. Он верил, что они есть, и что он их установил, опираясь на гипотезу о неслиянных наследственных факторах. В это же время Чарльз Дарвин проводил опыты по гибридизации разных форм растений. Он, в частности, скрещивал варианты львиного зева *Antirrhinum majus* с нормальной и пелорической формой цветка и получил типично менделевские соотношения в F1 и F2. В первом поколении от реципрокных скрещиваний все 90 исследованных растений оказались нормальными. Иными словами, признак пелоричности оказался рецессивным. Затем Дарвин получил F2 и провел, как и Мендель, количественный анализ. Из 120 семян 88 оказались с простой формой цветка, 37 растений имели чистые пелорические цветки и два растения имели промежуточное строение цветков. Прекрасное соответствие с теоретически ожидаемым 3:1 по Менделю. Однако, у Дарвина, в отличие от Менделя, не было ни теории, ни ожидания ее следствий. Получив типично менделевское соотношение он увидел здесь лишь капризную игру сил наследственности. *«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; Голубовский, 2000, с. 48)).

Томас Морган постулировал связь гена с конкретным локусом хромосомы, которая предстает как вместилище генетических локусов. Напротив, Рихард Гольдшмидт полагал, что хромосома - единое целое, подобно скрипичной струне. Деление ее на независимые друг от друга локусы неправильно. Оба подхода отразили разные эвристики и грани генетической реальности.

Различие стилей отличает даже исследователей, работающих бок о бок над одной проблемой. В 1965 г. Франсуа Жакоб вместе с Жаком Моно разделили Нобелевскую премию за открытие механизмов регуляции действия генов. Но как различны были их стили и эвристики! Франсуа Жакоб оставил замечательное описание научного стиля своего соавтора и неизменного оппонента Жака Моно, с его гносеологическим детерминизмом и 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).

Увы, стремление навязывать природе свои законы, свою логику подвело Жака Моно. Ему принадлежит столь популярная в 1960-е годы генетическая максима: "Что верно для бактерии, то верно для слона". Однако, когда молекулярные исследования генома поднялись на новую ступень, оказалось, что верное для бактерии – не всегда верно даже для дрожжей. Свой стиль и познавательное кредо Франсуа Жакоб выразил в изящной, типично французской метафоре: «Я не нахожу природу столь прямолинейной и рациональной. Что меня изумляет - это не ее элегантность и современность, 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» (Jacob, 1991).

Противоположение первой пары эвристик – целое и его элементы – или целостный (холистический) и элементаристский (редукционный) подходы – самое драматическое в истории всей биологии, и генетики. Оно коренится в сложности живых систем, начиная с клетки, и в их принципиальном отличии от косных неживых систем. Поразительно, но Иогансен, автор термина ген, как элементарной единицы наследственности, никогда не забывал, 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 явления, т.е. простые «фены» (Иогансен, 1933). Генотип зиготы, пояснял Иогансен, обуславливает все возможности развития особи и определяет норму реакции

данного организма. Важность холистического подхода Иогансена недавно вновь была акцентирована известным историком генетики (Roll-Hansen, 2014).

Генотип соответствует свойству клеток и организмов обеспечивать структурную и функциональную преемственность между поколениями и специфический характер индивидуального развития в определенных условиях внешней среды. Это определение, приведенное М.Е. Лобашевым в 1963 г. в его первом после погрома генетики в 1948 г. отечественном учебнике "Генетика", представляется мне одним из лучших. Указано на передачу не только структурной, но и функциональной (динамической) преемственности, а также на связь результата развития (фенотипа) с внешней средой.

Обсуждая целостный и элементаристский подходы к анализу развития, эмбриолог и генетик П.Г. Светлов (друг и коллега Любищева) выделил одно уникальное свойство живых организмов: каждая часть обладает своими дискретными признаками и в то же время является элементом целого, подчиняется «биологическим полям» более высокого уровня и требованиям целого. Наследственная система клетки включает не только облигатные, но и множество факультативных генетических элементов. Здесь действует принцип, характерных и для организации живых систем любого уровня: единство целого при свободе частей (Golubovsky, 2012). 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», заключал Светлов (1964). Идея морфогенетических полей была развита в первые десятилетия XX века А.Г. Гурвичем, учителем Любищева. Последний в рамках холистических идей своего учителя выдвинул понятие «потенциальная форма». В физике понятие «потенциальная энергия» было выдвинуто лишь в 1850-е годы и не сразу прочно вошло в научный обиход. Возможно, сходное понятие еще будет актуализировано в будущей теории онтогенеза. Однако, выдающийся генетик развития Л.И. Корочкин придерживался другой эвристики, негативно относясь ко всем вариантам концепции биологического поля. «Развитие формы напрямую связано с функцией генов и со специфичностью их продуктов, из взаимодействия которых и складывается путь от специфики молекул к специфике формы» (Корочкин, 1999).

Холистический подход был в полной мере свойственен и Ю. А. Филипченко. Он исходил из философского принципа, что эволюция мира живых организмов как всякой системы, происходит по общим канонам, управляющим развитием всякого целого, каково бы оно ни было. Развитие любого целого, "будет ли такой системой зародыш, весь

мир организмов, Земля как небесное тело, вся солнечная система" определяют три рода факторов: самостоятельные, заключенные в самой системе (как, например, развитие яйцеклетки); зависимые частично от системы, частично от среды; и внешние причины, лежащие вне системы. «Кому же придет в голову, - вопрошал Филипченко, - искать основные причины развития хотя бы солнечной системы вне ее самой, хотя при этом были, вероятно, известные индифферентные причины второго порядка, лежащие извне». Холистический подход привел Филипченко (1977) к убеждению о различии факторов и механизмов микро- и макроэволюции (его термины). Общие, родовые признаки закладываются в онтогенезе раньше видовых, они меньше подвержены изменчивости, их генетический контроль должен быть 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 "плазмозом" - "общей структурой белков протоплазмы, взятых в целом". Плазмон не разложим на отдельные элементы.

Рихард Гольдшмидт развил идеи Филипченко в своей известной книге "Материальные основы эволюции" (1940). Для объяснения видообразования (макроэволюция) он ввел представление о системных мутациях и макромутациях. Первые связывались в основном с хромосомными перестройками, вроде тех, что вызывают эффект положения. Гольдшмидт оппонировал сложившемуся положению 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. Эволюция состоит в переходе одной достаточно стабильной органической системы в другую 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 цитоплазмой" (Goldschmidt, 1940). Однако, интеллектуальный климат 1940-1960-х годов не способствовал системному подходу Гольдшмидта и его воззрения третировались и высмеивались, как нелепость или чудачество (Голубовский, 2000).

Ситуация резко изменилась спустя 20 лет после ключевой статьи Жакоба и Моно (Jacob, Monod, 1961) о механизме регуляции генной активности. Подразделение генов на структурные и регуляторные, их организация в опероны трансформировало представление о наследственности. Впервые эти авторы обосновали положение о необходимости включать в сферу наследственности не только

структурную, но и динамическую память - «координированную программу синтеза белков и способы, которыми этот синтез регулируется». Было показано, каким образом клетка под действием средового сигнала может целенаправленно переключаться с одной наследственной программы функционирования на другую. Концептуальный смысл своих открытий Жакоб и Моно суммировали в последнем разделе статьи, красноречиво названной «Телеономические механизмы клеточного метаболизма, роста и дифференцировки». Фейерверк содержащихся там идей на десятилетия определил пути исследований в области регуляции генной активности и взаимодействий генотип-среда.

Другая пара эвристик противопоставляет эволюционный (исторический) и номотетический (от греческого - закон и основание) подходы к изучению живых организмов. Суть первого подхода выражена в максиме известного эволюциониста и генетика Ф.Г. Добжанского: «Ничто в биологии не имеет смысла, как в свете эволюции» (*Nothing in biology make sense except in the light of evolution*). Звучит красиво. Но вот, скажем менделевское изучение законов наследования или анализ связи между хромосомами и генами важны сами по себе. Менделя мало интересовала эволюция. Будучи знаком с книгой Дарвина, он холодно отнесся к ней. Эту линию продолжил Морган, материализовав менделевские гены в хромосомах клеточного ядра. Поэтому альтернативный подход звучит так: «В эволюции все имеет смысл только в свете клеточной биологии» или *Nothing in evolution makes sense except in the light of cell biology* (Gerhardt, Kirsher, 1997). Иными словами, лишь изменения в организации и функции клеточных структур имеют решающее значение для хода эволюции

Точность и правильность. Соблазны детерминизма

В области математической статистики известна антитеза: увеличивая точность, мы теряем в полноте картины и правильности, излишняя точность может быть нежелательной. Это можно сравнить с наблюдениями цитолога при малом и большом увеличении или при световой и электронной микроскопии. В истории генетики поучительным примером обратного соотношения между правильностью и точностью может служить полемика Иогансена с основателями биометрии Ф. Гальтоном и У. Пирсоном

Сопоставляя распределение роста родителей и детей, Гальтон оценивал, в какой степени наследуются отклонения от средних величин - в плюс и минус сторону. Проведя статистический анализ, он нашел, что отклонения от средней величины частично передавались потомству. Сходное частичное наследование отклонений было показано и для душистого горошка. Гальтон сделал вывод, что

каждое индивидуальное отклонение от средней величины передается потомству, но в меньшей степени (закон регрессии), и что путем отбора всегда можно сдвигать средние величины в нужном направлении. Но этот вывод оказался ложным, Гальтон имел дело с популяцией, со смесью особей разного генотипа, то есть, с неоднородным материалом.

Иогансен решил провести подобный анализ на генетически однородном материале - потомстве отдельных самоопыленных растений. Он назвал их «чистая линия». В статье 1903 г. «О наследовании в популяциях и чистых линиях» убедительно показано: в чистой линии потомство от самых крупных или мелких семян имеет типичные для данной линии средние величины. Этот вывод был затем проверен многими исследователями на разных объектах. Уже в 1926 г. Филипченко обоснованно заключал, что вывод Иогансена «не может возбуждать никаких сомнений». Чтение книги Иогансена доставляет интеллектуальное удовольствие. Вот одно из принципиально важных положений: *«В каждом отдельном случае статистической обработке должен предшествовать биологический анализ, иначе общий результат окажется биологическим не ценным, т.е. статистической ложью. Математика должна оказывать помощь, а не служить в качестве руководящей идеи»* (Иогансен, 1933). Этот вывод Иогансена несколько не устарел, напротив. Роман Бениаминович Хесин, счастливо сочетавший глубокое знание классической и молекулярной генетики, в предисловии к своей книге «Непостоянство генома» так определил свое кредо: *«формальная генетика» ставит новые вопросы: ведь молекулярная биология сама не выдвигает общебиологических проблем, а лишь отвечает на требование других разделов науки»* (Хесин, 1984, с. 5).

Небольшое отступление. Приходится сожалеть, что книга Иогансена, опубликованная в русском переводе в 1933 г., стала совершенной библиографической редкостью. Книга изымалась из библиотек и уничтожалась еще и потому, что перевод книги выполнила сотрудник Н.И. Вавилова, цитолог и генетик Елена Карловна Эмме. Она была арестована в октябре 1941 г. и покончила с собой в застенках, не выдержав изнурительных допросов и идиотских обвинений. Среди обвинений были и такие - дискредитация научных достижений Т.Д. Лысенко, ведение вредительской работы вместе с академиком Н.И. Вавиловым. Узнав, что в библиотеке кафедры генетики С.-Петербургского университета, нет книги Иогансена, я презентовал свой зачитанный экземпляр. Студенты должны иметь возможность читать первоисточники. В свое время зав. кафедрой Михаил Ефимович Лобашев требовал от студентов-генети-

ков неперменного чтения статьи Менделя. Было бы весьма актуально переиздать классический труд Иогансена!

Дилемма правильность-точность прослеживается и в случае понятия «мутация». Это ключевое понятие ввел в 1900 г. Гуго де Фриз для обозначения внезапного, относительно резкого наследственного изменения. Он не связывал мутацию с каким-либо материальным субстратом. В хромосомной теории Моргана гены были материализованы и связаны с определенными локусами хромосом. Соответственно были материализованы и мутации, как изменения генов, их числа и топографии в хромосомах (с тех пор мутации разделяют на генные, хромосомные и геномные). Хромосомная теория Моргана привела к выдающимся открытиям. Она дала возможность изучать мутационный процесс на точной количественной основе. Колоссальное впечатление произвела пионерская работа Г. Меллера 1927 г. Он сконструировал (хромосомная инженерия возникла раньше генной) особую линию дрозофил для количественной оценки числа объективно регистрируемых вновь возникших летальных мутаций в зависимости от дозы облучения. Последовал целый шквал работ и родилась радиационная генетика. В известных работах Н.В. Тимофеева-Ресовского удалось определить размер генной мишени, радиационное попадание в которую приводит к мутациям.

Достигнутые успехи и точность привели к соблазну связывать решительно все наследственные вариации с изменениями хромосомных генов. На периферию были вытеснены факты цитоплазматического наследования. Оставались в тени и эпигенетические обратимые наследственные изменения, явно не связанные с изменением структуры генов. В этом контексте понятны истоки недоверия и скепсиса к выводам Барбары МакКлинток о том, что мутационные переходы данного гена могут быть не связаны с изменениями его структуры, а быть результатом действия неких мобильных элементов. Причем, точное число этих блуждающих элементов и их «прописка» в хромосомах неизвестна. Выводы доклада МакКлинток о мобильных элементах в 1951 г. на симпозиуме в Колд Спринг Харбор (США) генетики воспринимали примерно также, как если бы в период сталинизма и жесткой системы городской прописки, жители Советского Союза вдруг узнали бы, что никакая прописка не действует и можно свободно переезжать из одного города в другой и даже за пределы «железного занавеса».

Когнитивная толерантность

Феномен отторжения, непринятия новой парадигмы можно назвать когнитивной защитой. Любопытно как происходила эта психологическая защита при описании

разных фактов в области изучения мобильных элементов. Никто не сомневался в авторитетности, мастерстве цитогенетика МакКлинтон и чистоте исследований. Но почти никто и не верил в ее концепцию! А ведь по существу, все основные свойства мобильных генетических элементов, обнаруженные у разных организмов спустя 25 лет на уровне ДНК, были, в принципе, установлены в опытах МакКлинтон. Когнитивная толерантность состояла примерно в следующем рассуждении. Конечно, МакКлинтон работает исключительно чисто, и вполне возможно, что она столкнулась с чем-то необычным. Однако, биологические объекты столь разнообразны, что в некоторых линиях кукурузы могут происходить некоторые странные вещи - таково было отношение большинства генетиков. В книге Стертеванта по истории генетики (Sturtevant, 1965) - ни слова о концепции МакКлинтон.

В конце 1960-х годов авторитетный американский генетик Мелвин Грин, изучавший необычные свойства нестабильных аллелей гена *white* (белые глаза) у *Drosophila melanogaster*, обнаружил, что часть этого гена способна перемещаться в другие хромосомы. Он ожидал большого интереса к своему наблюдению, так как гены считались жестко "привязаны" к своим локусам. Однако, никаких откликов и запросов на статью не было. М. Грин был обескуражен. Ведь его открытие транспозиции генов делало понятным и перемещения гомологичных генов при видообразовании. Здесь также действовала когнитивная защита - вытеснение непривычного факта до уровня курьеза, случающегося в некоторых мутантных линиях у некоторых генов и не меняющего общей картины. Грин посетил МакКлинтон и посетовал ей на невнимание к статье. «Она мягко успокоила меня таким замечанием: *«Не волнуйтесь. Нет ничего необычного в вашей статье о транспозиции. Люди просто к этому не привыкли. Я прекратила публиковать мои результаты в генетических журналах в 1964 году, поскольку никто не читал, что я писала»* (Green, 199).

Приведу пример из собственного опыта, как воспринималась моя гипотеза о связи вспышек мутаций в природе с активацией мобильных элементов и генной нестабильностью. В известных многолетних исследованиях Раисы Львовны Берг было установлено, что в природных популяциях дрозофил время от времени возникают вспышки мутаций определенных генов и повышение встречаемости их мутантов. Причем поразительно, вспышки мутирования одних и тех же генов происходят относительно синхронно в географически удаленных популяциях. Эта загадка до сих пор остается нерешенной. Очередная вспышка была зафиксирована в 1973 г. и привела к появлению высоко-нестабильных аллелей сцепленного с полом гена «опаленные щетинки» (*singed*). Некоторые мутантные аллели из

природы мутировали в сторону нормы и обратно с фантастической частотой 5- 20 %, то есть, в тысячи раз выше обычной! В это трудно было поверить, пока сам не столкнешься с подобным «медицинским фактом».

Я провел детальный генетический анализ поведения нестабильных мутаций в ряду поколений. Стало очевидно, что их свойства поразительно сходны с поведением нестабильных генов у кукурузы в опытах МакКлинтон. Для этого сопоставления пришлось детально "вгрызаться" в тексты статей МакКлинтон и проникнуться ее логикой. Это было нелегко. Согласно ее гипотезе, некий мобильный элемент *Ac* кочует по геному, вызывая разрывы хромосом и мутации. Однако вдруг его свойство мобильности исчезает и он превращается в неподвижный *Ds*-фактор. Но если в геноме появится активный *Ac*, то "затаившийся" *Ds* вновь начинает передвигаться. Казалось, все это какие-то сплошные гипотетические прихоти и капризы. Однако, сейчас все просто и ясно. Элемент *Ac* - это полноразмерный транспозон, кодирующий фермент транспозиции, а *Ds* - это делетированная или дефектная копия *Ac* с утратой активности транспозазы, но с сохранением свойства транспозиции, если в геном попадает полная копия *Ac*.

Нестабильные мутации дрозофилы, выделенные из разных популяций, в принципе, вели себя сходно мутациями кукурузы. И, стало быть, причина нестабильности в обоих случаях может быть сходная - вставки (инсерции) подвижного элемента в район расположения гена. Мобильный элемент способен регулировать экспрессию гена-хозяина, обратимо встраиваться и вырезаться из него. В совместных опытах с моими коллегами (И.К. Захаровым и Н.Н. Юрченко) был детально изучен первый в генетике случай природной генетической инженерии, когда два разных гена - один затрагивает форму щетинок, другой форму крыла - стали совместно проявляться и мутировать (Голубовский, Захаров, 1979; Yurchenko et al., 1984). Я предположил, что эти гены попали под контроль одного мобильного элемента. Эта гипотеза позднее полностью подтвердилась на молекулярно-цитогенетическом уровне (O'Hare et al., 1998).

Обнаружение в природных популяциях множества инсерционных нестабильных мутаций сразу снимало возражения скептиков, что мобильные элементы, постулируемые МакКлинтон, свойственны лишь некоторым линиям кукурузы. Мелвин Грин попросил прислать нестабильные природные мутации и решил сам проверить их поведение. Все подтвердилось. Наша совместная статья была опубликована в 1977 г. в трудах Американской Академии наук (Golubovsky et al., 1977) и одновременно вышла серия публикаций в журнале «Генетика». В 1978 г. в Москве проходил XIV Международный конгресс генетиков. Я сделал доклад

на симпозиуме по популяционной генетике с основным выводом: инсерционный мутагенез важный источник возникновения мутаций и наследственных изменений в природе (Голубовский, 1978). Однако на тот момент не было прямых молекулярных данных о мобильных элементах дрозофил, встроенных в район нестабильных генов. Такие данные появились лишь спустя три года. Поэтому выводы об инсерционной природе нестабильных природных мутаций вызвали естественный скепсис.

Помню курьезный случай. В 1980 г. по приглашению Р.Б. Хесина я делал доклад на школе по молекулярной биологии в Мозжинке. После доклада, сидевший в первом ряду Михаил Владимирович Волькенштейн, спросил, какова молекулярная природа мобильных элементов. Пока неизвестно, ответил я, и добавил, что поведение нестабильных мутаций из природы полностью совпадает с таковыми данными МакКлинток и поэтому гипотеза об инсерциях кажется наиболее обоснованной. Услышав этот ответ, известный биофизик демонстративно развернул газету «Известия» и стал читать.

Я был предуготован к скепсису известного биофизика замечанием Любичева об одном любопытном различии между материализмом и идеализмом в науке. Если материалист не видит ясной материальной основы загадочного явления, он склонен отрицать само его существование. А идеалист стремится к ясному и точному описанию и не боится ввести любое понятие-фикцию, если только оно способствует подобному описанию. Как было с понятием гена.

Другая забавная «живая история» произошла в процессе прохождения моей докторской диссертации на тему «Мутационный процесс и нестабильность генов в природных популяциях». Работа была подготовлена в 1980 г., но в Институте цитологии и генетики Сибирского отделения АН СССР, где проводились исследования, я поначалу не нашел понимания, получив упреки, что автор «зациклился» на концепции мобильных элементов. Тогда я попытался найти понимание в своей альма-матер на кафедре генетики в Ленинградском госуниверситете. Но забыл, что нет пророков в своем отечестве. При обсуждении доклада по материалам диссертации специалист по биометрии Никита Хромов-Борисов заметил, что статистические данные недостаточны и автор заморожен неизвестными мобильными элементами как Пигмалион Галатеей. «Не все определяется статистикой», был мой ответ на первое замечание. «Представьте, вы вышли на улицу и встретили человека о двух головах. Неужто вы пропустите этот уникальный феномен и будете ждать появления еще одного подобного существа, чтобы «набрать статистику»? Однако, сравнение с Пигмалионом и Галатеей меня смутило. Тогда я не был

хорошо знаком с концепцией личностного знания. Оказывается, в книге Полани (1985) есть отдельный параграф, в котором настоящий исследователь как раз сравнивается с Пигмалионом! Ибо когда мы создаем концепцию или вводим новое понятие, пишет Полани, Пигмалион, живущий в нас, всегда готов пойти вслед за своим творением и отнестись к нему, как к физической реальности. Спустя три года, мы с Хромовым-Борисовым встретились на симпозиуме по молекулярной генетике. За это время была опубликована серия данных о связи нестабильных мутаций с инсерциями подвижных элементов у дрозофилы. За чашечкой кофе был взят реванш.

Феномен когнитивной защиты, или когнитивной толерантности научного сообщества по отношению к необычным фактам или гипотезам, выходящим из общепринятой колеи, заслуживает отдельного изучения. Полани, например, полагал нормальным и неизбежным компромиссом, когда в каждый период времени существует общепринятая точка зрения на природу вещей, в рамках которой члены научного сообщества ведут свои исследования. *«Должна существовать сильная презумпция того, что всякие противоречия этой точке зрения данные неверны. Такими данными приходится пренебрегать, даже если это нельзя обосновать, в расчете того, что они по истечении некоторого времени окажутся ложными»*. Правоту этого тезиса признал и молекулярный генетик Г. Стент (1989), который ввел в историю науки новое понятие «преждевременные открытия». Предсказание полезно для науки, если оно сделано не слишком рано заметил В.Я.Александров. Так именно и поступал великий Менделеев. Узнав в конце жизни о радиоактивном распаде и превращении химических элементов, он остался верным идее их постоянства.

Открытия в 1953 г. двойной спирали ДНК и затем генетического кода вбили золотой гвоздь в линию Менделя-Моргана. Концепция МакКлинток о подвижных элементах и связанных с ними наследственных изменениях генов, казалась курьезом или невероятной гипотезой. Даже исследователям, которые близко подошли к этой идее, было трудно переступить за классический порог. Парадоксально, но Раиса Львовна Берг, всю жизнь изучавшая вспышки мутаций и доказывающая важность этого феномена для человека, была холодна к идее мобильных элементов, как причине генной нестабильности. Она полагала, что вспышки мутаций связаны с появлением неких генов-мутаторов. Конечно, такие гены существуют, к примеру, гены, контролирующие ферменты репарации ДНК или гомологичной рекомбинации. Но здесь ситуация оказалась совсем иной.

Другой интересный пример когнитивной защиты - феномен упреждения (*anticipation*). Для некоторых полудо-

минантных нейропатий и нейромышечных заболеваний, внимательные врачи давно заметили одну удивительную особенность. В ряду поколений болезнь начинает проявляться в более раннем возрасте и степень ее выражения возрастает. Этот феномен и был назван упреждением. Особенно много наблюдений было сделано в случае сцепленной с полом умственной отсталости, поражающей в основном мужчин - так называемый синдром ломкой X-хромосомы или синдром Мартина-Белла. У мужчин мутация встречается с частотой 1:1500 (!) и в более легкой форме поражает и женщин. Примерно в 20 % семей - у мужчин-носителей мутации мутантный ген не проявляется. Однако X-хромосома с этой мутацией, пройдя одно поколение через дочерей-гетерозигот, с высокой частотой поражает внуков. Иными словами, происходит как бы автогенетическое предсказуемое усиление действия мутаций в ряду поколений. Своего рода «молекулярная жирафа» Ламарка с удлинением шеи.

Такой странный парадокс “не лез ни в какие ворота”, но и отрицать “медицинские факты” было нельзя. Воспоследовала когнитивная защита. Генетики уповали на статистические погрешности. Мол, просто в семьях с этой болезнью врачи начинают более внимательно следить за развитием болезни у мальчиков и ранее, нежели во всей популяции, замечают признаки появления этой болезни. В прекрасном учебнике медицинской генетики Курта Штерна (учебник переведен на русский язык братом С.С. Четверикова) есть глава, посвященная феномену упреждения. Статистически хорошо аргументировано, как неявный подбор может создать впечатление об упреждении. Однако, настала эра молекулярной генетики и клонирование гена убедительно показало, что правы оказались врачи, а генетики впали в статистический соблазн. Болезни с упреждением - это не фантом, а реальность. Таковых сейчас насчитывается около 20. Они получили название «болезни экспансии повторов». Оказалось, что в соответственных генах, расположены блоки тринуклеотидных повторов, которые обладают свойством наращивать свою длину в ряду поколений. В случае синдрома ломкой X-хромосомы мужчины с числом повторов в районе данного гена 6-46 нормальны. Когда число повторов достигает 53-100, наблюдается снижение умственной активности из-за частичной утраты активности данного гена. При числе повторов 200-250, активность гена полностью блокируется и возникает ясно выраженная умственная отсталость. Мораль: избыток энтузиазма и доверия к статистике может привести к «статистической лжи», как писал классик Иогансен.

Всегда возникает соблазн, что общепринятая концепция, которая привела ранее к большим успехам, есть единственно возможная. Остается строго следовать науч-

ному методу и особо ценить странные или парадоксальные факты, помня давний завет Пастера. Любителям же давать рецепты или задним числом укорять исследователей за ошибки или заблуждения. Известный физик академик Мигдал (1982) напоминал одесскую шутку: “Я хотел бы быть таким умным, как моя жена потом».

Список литературы

1. Александров В.Я. Реактивность клетки и белки. Л.: Наука.1985. Alexandrov V.Ya. The cell reactivity and proteins. L.: Nauka. 1985 (On Russian).
2. Бабков В.В. Московская школа эволюционной генетики. М.: Наука. 1985. Babkov V.V. The Moscow school of evolutionary genetics. M.: Nauka. 1985 (On Russian).
3. Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. СПб.: Борея Арт, 2000. Golubovsky M.D. The Century of Genetics: Evolution of ideas and concepts. Scientific-Historical Essays. Saint-Petersburg: Borey Art. 2000 (On Russian).
4. Голубовский М.Д. Мутационный процесс и микроэволюция. В кн.: XIV Международный генетический конгресс. Пленарные заседания. Симпозиумы. Тезисы докладов. Москва, 1978. М.: Наука. с. 94-95. Golubovsky M.D. Mutational process and microevolution. In: XIV International Genetics Congress. Plenary session. Symposium. Thesis book. Moscow. 1978. M.: Nauka. P. 94-95 (On Russian).
5. Голубовский М.Д., Захаров И.К. Совместные реверсии двух нестабильных мутаций в X-хромосоме *Drosophila melanogaster*. Генетика.1979;15 (9):1599-1609. Golubovsky M.D., Zakharov I.K. Contiguous mutations of two closely linked X-chromosome genes in the hypermutable strains of *Drosophila melanogaster*. Genetika (Moscow). 1979;15 (9):1599-1609 (On Russian).
6. Голубовский М.Д., Чураев Р.Н. Динамическая наследственность и концепция эпигена. Природа.1997;4:16-25. Golubovsky M.D., Churaev R.N. Dynamic hereditary and epigene concept. Priroda (Moscow). 1979;15 (9):1599-1609 (On Russian).
7. Дарвин Ч. Прирученные животные и возделанные растения. СПб, 1900. Darwin Ch. Domesticated animals and cultivated plants. SPb, 1900 (On Russian).
8. Иогансен В. Элементы точного учения об изменчивости и наследственности. М.:Сельхозгиз. 1933. Iohannsen V. The elements of definite study of variation and heredity. M.: Selkhozgiz. 1933 (On Russian).
9. Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. М.: Наука. 1999. Korochkin L.I. Introduction in the developmental genetics. M.: Nauka. 1999 (On Russian).
10. Любищев А.А. О природе наследственных факторов (Критическое исследование). Ульяновск. Изд-во УлГПУ, 2004 (факсимиле оригинальной статьи: Любищев А.А. Известия биол. научно-исследов. института при Пермском госуд. университете. Т. 4. Пермь, 1925). Lyubishev A.A. On the nature of hereditary factors. (Critical study). Ulyanovsk. UIGPU Publ., 2004 (facsimile of original paper: Lyubishev A.A. Ivestiya boil. Nauchno-issledovatel'skogo institute pri Permskom gosudarstvennom uiversitete. T. 4. Perm. 1925 (On Russian).
11. Мейен С.В. Принцип сочувствия. Пути в незнание. 1977, Вып. 13. Meyen S.V. The principle of sympathy. Puti v neznaemoye. Vyp. 13 (On Russian).
12. Мигдал А. Отличима ли истина от лжи. Наука и жизнь. 1982;1:60-67.. Migdal A. Distinctness if the truth from falsehood. Nauka i zhisn. 1982;1:60-67 (On Russian).

13. Музрукова Е.Б. Т.Х. Морган и генетика. Научная программа школы Т.Х. Моргана в контексте развития биологии XX столетия. М. Ж. Грааль, 2002. Muzrukova E.B. T.H. Morgan and genetics. Scientific program of T.H. Morgan school in the contests development of biology in the XX century. M. J. Graal. 2002 (On Russian).
14. Музрукова Е.Б. Механизм менделевской наследственности (к столетию опубликования монографии "The Mechanism of Mendelian Heredity" группой Т.Х. Моргана. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015. Т. 19. № 2. С. 234-242. Muzrukova E.B. "The mechanism of Mendelian Heredity" (The 100th anniversary of the first publication of the book by the group of the T.H. Morgan). Vavilov J. Genetics and Breeding. 2015;19(2):234-242 (On Russian).
15. Полани М. Личностное знание. М.: Прогресс, 1985. Palani M. The personal knowledge. M.: Progress. 1985 (On Russian).
16. Светлов П.Г.О целостном и элементаристском методах в эмбриологии. Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. 1964; 46(4):3-26. Svetlov P.G. About of integrity and elementary methods in embryology. Arkhiv anatomii, gistologii, embriologii. 1964; 46(4):3-26. (On Russian).
17. Соколова К.Б. Развитие феногенетики в первой половине XX века. М.: Наука, 1998. Sokolova K.B. Development of phenogenetics in the first half of XX century. M.: Nauka. 1988. (On Russian).
18. Стент Г. Об открытиях преждевременных и неповторимых. В кн.: Краткий миг торжества. М.: Наука, 1989. Stent G. About of discoveries before its time and unrepeated. In: Short time of triumph. M.: Nauka. 1989 (On Russian).
19. Трапезов О.В. Мендель: подтверждение идеи бинарного кодирования признака методами статистической физики. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015. Т. 19. № 1. С. 27-39. Trapezev O.V. Mendel: corrobopation of the idea of binary trait oding by methods of statistical physics. Vavilov J. Genetics and Breeding. 2015;19(1):27-38. (On Russian).
20. Филипченко Ю.А. Эволюционная идея в биологии. (Третье издание). М.: Наука. 1977. Filipchenko Yu.A. Evolutionary idea in biology. (3d edition). M.: Nauka. 1977 (Russ.)
21. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. М.: Наука, 1984. Khesin R.B. The unstable genome. M.: Nauka. 1984.
22. Gerhardt J., Kirshner M. Cells, Embryos and Evolution. Mass.: Blacwell Science Inc., 1997.
23. Goldschmidt R.B. The Material Basis of Evolution. N.Y. 1940 (Reprinted edition with introduction of St. Gould. Yale Univ. Press, 1982).
24. Golubovsky M.D. The unity of the whole and freedom of parts: facultativeness principle in the hereditary system. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2012;15(2):423-431. (Vavilov J. Genetics and Breeding. 2012;15(2):423-431).
25. Golubovsky M.D., Ivanov Y.N., Green M.M. Genetic instability in Drosophila melanogaster: putative multiple insertion mutants at the singed bristle locus . Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1977; 74:2973-2975.
26. Green M.M. Annals of mobile DNA elements in Drosophila. In: The dynamic genome Barbara McClintock's ideas in the century of genetics. Cold Spring Harb. Lab. Press. 1991.
27. Jacob F. The Stature within. An Autobiography. N.Y.: Basic books Inc., 1991.
28. Jacob F., Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. J. Mol. Biol. 1961;3:318-356.
29. Keller E.Y. Feeling for the Organism. The Life and Work of Barbara McClintock. Freeman and Company:N.Y., 1983.
30. O'Hare K., Tam J.L., Lim J.K., Yurchenko N.N., Zakharov I.K. Rearrangement in a hobo element inserted in the first intron of the singed gene in the unstable sn49 system of Drosophila melanogaster. Mol. Gen. Genet. 1998;4:452-460.
31. Perspectives in Genetics. (Ed.: J.F. Crow, W.F. Dove). Univ. Wisconsin Press, 2000.
32. Roll-Hansen N. The holistic tradition in twentieth century genetics. Wilhelm Iohannsen's genotype concept. I. Phys. 2014;592(11):2431-3438.
33. Sturtevant A. The History of Genetics. N.Y. 1965.
34. Sturtevant A. Reminiscences of T.H. Morgan. Genetics. 2001. 159:1-5
35. The Dynamic Genome. Barbara McClintock's Ideas in the Century of Genetics. Cold Spring Harborbor Lab. Press, 1992.
36. Yurchenko N.N., Zakharov I.K., Golubovsky M.D. Unstable alleles of the singed locus in Drosophila melanogaster with reference to a transposon marked with a visible mutation. Mol. Gen. Genet. 1984; 194(1-2): 279-285.

Отв. ред. И.К. Захаров
Публикуется в авторской редакции.
Опубликовано онлайн 05.10.2015 г.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

М. Д. Голубовский. Парадоксы концептуальной истории генетики: эссе. Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015. e0001_h. http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/history_of_Genetics/appx_2.pdf

HOW TO CITE:

M.D. Golubovsky. Some paradoxes of conceptual history of genetics: essay. Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii – Letters to the Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015. e0001_h. http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/history_of_Genetics/appx_2.pdf