

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ МУТАЦИЙ И ГЕНА: ФОРМИРОВАНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ПОНЯТИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Жуманазарова Ш.Р., Ташкентский государственный медицинский
университет

***Аннотация:** В работе представлен историко-научный анализ формирования ключевых понятий медицинской генетики — «ген» и «мутация». Прослеживается эволюция этих терминов от умозрительных представлений о дискретных наследственных факторах (Г. Мендель) и скачкообразной наследственной изменчивости (Х. де Фриз) до современных молекулярно-биологических определений. Выделены четыре основных этапа: менделевский, хромосомный, молекулярный и геномный. Показана роль работ В. Иоганнсена, Т.Х. Моргана, Г. Мёллера, О. Эвери, Дж. Уотсона и Ф. Крика, а также Л. Полинга в трансформации взглядов на природу гена и мутации. Особое внимание уделяется медицинскому значению этих открытий: от понимания молекулярного патогенеза наследственных болезней до развития молекулярной диагностики, таргетной терапии и геномной медицины.*

***Ключевые слова:** ген, мутация, медицинская генетика, история генетики, наследственные факторы, хромосомная теория, молекулярная генетика, ДНК, мутагенез, геномная медицина*

THE HISTORY OF THE DISCOVERY OF MUTATIONS AND THE GENE: THE FORMATION OF KEY CONCEPTS IN MEDICAL GENETICS

Jumanazarova S.R., Ruziev B.U.

Tashkent State Medical University

Abstract: *This paper presents a historical and scientific analysis of the formation of the key concepts in medical genetics — “gene” and “mutation.” It traces the evolution of these terms from speculative notions of discrete hereditary factors (G. Mendel) and abrupt hereditary variation (H. de Vries) to modern molecular and biological definitions. Four main stages are identified: Mendelian, chromosomal, molecular, and genomic. The study highlights the contributions of W. Johannsen, T.H. Morgan, H. Muller, O. Avery, J. Watson and F. Crick, as well as L. Pauling, in transforming the understanding of the gene and mutation. Particular attention is paid to the medical significance of these discoveries — from elucidating the molecular pathogenesis of hereditary diseases to the development of molecular diagnostics, targeted therapy, and genomic medicine.*

Keywords: *gene, mutation, medical genetics, history of genetics, hereditary factors, chromosome theory, molecular genetics, DNA, mutagenesis, genomic medicine*

Введение. Понятия «ген» и «мутация» являются краеугольными камнями современной медицинской генетики, определяя как теоретические основы наследственной патологии, так и практические подходы к диагностике и терапии. Однако путь к их современному молекулярному пониманию был долгим и тернистым, отражая эволюцию научной мысли от умозрительных гипотез до точных экспериментальных доказательств. История формирования этих ключевых терминов представляет собой драматический процесс смены парадигм, в котором абстрактные

представления о «наследственных задатках» трансформировались в конкретное знание о структуре ДНК и природе геномных вариаций.

На протяжении большей части XIX века в биологии господствовали представления о слитной наследственности, предполагавшие простое смешение признаков родителей в потомстве. Выход за рамки этой догмы потребовал методологического прорыва, который был совершен Грегором Менделем [1]. Его работы, опубликованные в 1866 году, впервые продемонстрировали дискретный характер наследования, введя понятие о материальных «факторах» (впоследствии названных генами), передающихся из поколения в поколение без смешения. Именно менделевская концепция дискретных наследственных единиц создала логическое пространство, в котором понятие мутации как внезапного, устойчивого изменения именно этой единицы могло быть осознано и формализовано.

Парадокс истории генетики заключается в том, что значение открытий Менделя не было оценено современниками. Потребовалось почти четыре десятилетия забвения, прежде чем научное сообщество «переоткрыло» его законы в 1900 году. Этот временной разрыв был обусловлен не просто невнимательностью, а отсутствием в биологии конца XIX века соответствующего концептуального аппарата и цитологических данных, которые позволили бы связать абстрактные «факторы» с материальными структурами клетки. Лишь после «переоткрытия» усилиями Гуго де Фриза, Карла Корренса и Эриха фон Чермака началось стремительное формирование генетики как самостоятельной науки [2]. В рамках этого

процесса понятия гена и мутации обрели свое первоначальное, еще далекое от совершенства, но уже операциональное определение.

Цель исследования. Проанализировать исторические этапы формирования понятий «ген» и «мутация», а также определить их значение для становления и развития медицинской генетики.

Материалы и методы. Настоящее исследование базируется на применении историко-научного метода, включающего ретроспективный анализ и систематизацию первичных научных публикаций, монографий и концептуальных обзоров, определивших становление медицинской генетики как самостоятельной дисциплины. Методологическая основа работы предполагает сопоставление хронологии эмпирических открытий с эволюцией теоретического аппарата науки.

В качестве эмпирической базы были отобраны труды ключевых фигур в истории генетики, охватывающие период с конца XIX до середины XX века. В частности, детальному разбору подвергнуты работы Хуго де Фриза (Hugo de Vries), в которых впервые был предложен и концептуально обоснован термин «мутация» в рамках его мутационной теории (1901–1903 гг.) [3, 4]. Анализ дополнен изучением публикаций Вильгельма Иоганнсена (Wilhelm Johannsen), введшего в научный оборот фундаментальное понятие «ген», а также дифференцировавшего термины «генотип» и «фенотип» (1909 г.) [5]. Значительный массив проанализированных материалов составляют экспериментальные исследования группы Томаса Ханта Моргана (Thomas Hunt Morgan) и его сотрудников (А. Стёртевант, К. Бриджес, Г. Мёллер) на

модельном объекте *Drosophila melanogaster*, позволившие сформулировать и подтвердить хромосомную теорию наследственности [6, 7].

Кроме того, в работе использованы исторические источники, касающиеся перехода генетики на молекулярный уровень организации. Проанализированы ключевые публикации, описывающие эксперименты по идентификации носителя генетической информации (эксперимент Эвери, МакЛеода и МакКарти, 1944 г.) [8], а также классическая работа Джеймса Уотсона и Фрэнсиса Крика (James Watson, Francis Crick) 1953 года по структурной модели ДНК [9], рассматриваемая в неразрывной связи с рентгеноструктурными данными, полученными Розалинд Франклин (Rosalind Franklin) и Морисом Уилкинсом (Maurice Wilkins) [10]. Дополнительно рассматривались ранние работы Германа Мёллера (Hermann Muller) по индукции мутаций рентгеновским излучением (1927 г.) как поворотный момент в понимании природы мутационного процесса [11].

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ позволил выделить четыре последовательных этапа в формировании понятий «ген» и «мутация», каждый из которых характеризуется качественным изменением уровня понимания наследственности.

1. Менделевский и постменделевский этап (XIX – начало XX вв.): формализация понятий. Исходной точкой явилось признание дискретности наследственных факторов, вытекающее из законов Г. Менделя [1]. Однако вплоть до 1900 года эти факторы оставались сугубо абстрактной математической величиной без материального субстрата. Решающий сдвиг произошел с работами Х. де Фриза. Наблюдая за популяциями ослинника

(*Oenothera lamarckiana*), де Фриз зафиксировал внезапное появление новых форм, сохраняющихся в потомстве. Он интерпретировал это как скачкообразное изменение наследственного материала и ввел термин «мутация» (от лат. *mutatio* — изменение, перемена) [3]. Хотя конкретные механизмы мутаций у ослинника впоследствии были пересмотрены, заслуга де Фриза состоит в том, что он противопоставил мутационную изменчивость простым флуктуациям (модификациям) и поставил мутации в центр эволюционного процесса [4].

Почти одновременно с этим В. Иоганнсен, обобщая опыты по отбору в чистых линиях фасоли, пришел к выводу о необходимости четкого разграничения наследственного задатка и его внешнего проявления. Предложенный им в 1909 году термин «ген» (от греч. *genos* — род, происхождение) заменил аморфные понятия «пангены» или «наследственные факторы», придав им строгость и независимость от конкретных физиологических гипотез [5].

2. *Этап хромосомной теории наследственности (1910–1930-е гг.): локализация и линейность.* Следующим шагом стало обретение геном материальных координат. Работы школы Т.Х. Моргана на дрозофиле позволили доказать, что гены локализованы в хромосомах и расположены в линейном порядке [6]. Мутация перестала быть просто описанием изменения признака — она стала маркером повреждения или изменения конкретного локуса в хромосоме, что позволило А. Стёртеванту построить первые генетические карты [7].

Принципиально важным вкладом этого периода для медицинской генетики стало экспериментальное доказательство индуцированного мутагенеза. Г. Мёллер в 1927 году показал, что воздействие рентгеновскими лучами многократно увеличивает частоту возникновения летальных и видимых мутаций у дрозофилы [11]. Это открытие впервые установило причинно-следственную связь между фактором внешней среды и наследственными изменениями, что стало основой радиационной генетики и понимания химического канцерогенеза.

3. Этап молекулярной редукции (1940–1960-е гг.): от функции к структуре. Переход к молекулярному уровню кардинально изменил содержание обоих терминов. Идентификация ДНК как вещества наследственности О. Эвери и соавторами (1944) [8] и последующее установление двойной спирали Уотсоном и Криком (1953) [9] позволили дать физико-химическое определение: ген — это уникальная последовательность нуклеотидов ДНК, кодирующая первичную структуру полипептида или функциональной РНК. Соответственно, мутация была редуцирована до изменения в последовательности нуклеотидов (замена пары оснований, вставка, делеция или перестройка участка ДНК).

Этот этап имел решающее значение для медицины. Появилось понимание молекулярного патогенеза наследственных болезней. Классическим примером стала работа Л. Полинга (1949), показавшая, что серповидно-клеточная анемия является «молекулярной болезнью» — следствием замены всего одной аминокислоты в гемоглобине из-за мутации в соответствующем гене [12].

4. *Геномная эра (конец XX – начало XXI вв.): вариабельность и сложность.* Современный этап, начавшийся с внедрения технологий секвенирования, привел к дальнейшему усложнению понятий. Стало очевидно, что геном человека содержит не только гены, но и обширные регуляторные области, мутации в которых столь же значимы для патологии [13]. Понятие мутации уточнилось до термина «генетический вариант» с градацией от патогенных до доброкачественных полиморфизмов. В медицинском контексте результатом эволюции этих понятий стало формирование молекулярной медицины. Понимание мутации как изменения нуклеотидной последовательности позволяет сегодня не только диагностировать моногенные заболевания (муковисцидоз, гемофилия, миодистрофии) методами ПЦР и секвенирования, но и переходить к таргетной терапии наследственных болезней (например, ферментозаместительная терапия при болезни Гоше) и онкологических заболеваний, ассоциированных с соматическими мутациями (ингибиторы тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе с мутацией BCR-ABL) [14]. Таким образом, история формирования понятий «ген» и «мутация» демонстрирует путь от спекулятивного представления о наследственных частицах до точного оперирования молекулярными механизмами, лежащими в основе патологических процессов человека.

Выводы. На основании проведенного историко-научного анализа формирования ключевых понятий медицинской генетики представляется возможным сформулировать следующие обобщающие положения:

1. Эволюционный характер терминологии. Понятия «ген» и «мутация» не являются статичными дефинициями, а представляют собой результат длительного и многоэтапного развития научных представлений о природе наследственности. Их содержание претерпело качественную трансформацию: от умозрительных «наследственных факторов» Г. Менделя [1] и феноменологического описания «скачкообразной изменчивости» Х. де Фриза [3] до строгих молекулярно-биологических определений, базирующихся на структуре и функции нуклеиновых кислот [9].

2. Интеграция классического и молекулярного знания. Решающий вклад в современное понимание генетической информации внес синтез методологических подходов классической генетики (гибридологический анализ, построение хромосомных карт) и молекулярной биологии (рентгеноструктурный анализ, биохимическая идентификация ДНК). Работы школы Т. Х. Моргана [6] позволили локализовать абстрактный ген в материальных структурах клетки — хромосомах, тогда как расшифровка двойной спирали ДНК Дж. Уотсоном и Ф. Криком [9] наполнила это понятие конкретным физико-химическим содержанием, установив неразрывную связь между последовательностью нуклеотидов и фенотипическим проявлением признака.

3. Медицинское значение открытия природы мутаций. Осознание того, что мутация представляет собой изменение нуклеотидной последовательности ДНК, явилось ключевым этапом в становлении медицинской генетики как клинической дисциплины. Это открытие позволило перейти от синдромологического описания наследственной

патологии к пониманию ее этиологии и патогенеза на молекулярном уровне. Экспериментальное доказательство индуцированного мутагенеза Г. Мёллером [11] и концепция «молекулярных болезней» Л. Полинга [12] заложили фундамент для изучения как спонтанных наследственных заболеваний, так и патологических состояний, связанных с мутагенным воздействием факторов окружающей среды (включая радиационный и химический канцерогенез).

4. Трансляция фундаментальных знаний в клиническую практику. Современные достижения в области геномики и технологий секвенирования, являющиеся прямым следствием полуторавековой эволюции понятий «ген» и «мутация», открывают беспрецедентные возможности для практического здравоохранения. Достигнутый уровень понимания структуры генома [13] обеспечивает методологическую базу для высокоточной молекулярной диагностики наследственных и онкологических заболеваний, внедрения программ предиктивного тестирования и пренатального скрининга, а также для разработки принципиально новых подходов к терапии, включая генно-инженерные конструкции и таргетные препараты, направленные на коррекцию последствий специфических генетических нарушений [14].

Список использованной литературы

1. Мендель, Г. Опыты над растительными гибридами / Г. Мендель ; пер. с нем. К. А. Фляксбергера. – Москва : Сельхозгиз, 1935. – 112 с.
2. Гайсинович, А. Е. Зарождение и развитие генетики / А. Е. Гайсинович. – Москва : Наука, 1988. – 424 с.

3. De Vries, H. Die Mutationstheorie. Versuche und Beobachtungen über die Entstehung von Arten im Pflanzenreich. Bd. 1. Die Entstehung der Arten durch Mutation / H. De Vries. – Leipzig : Veit & Comp., 1901. – 648 S.

4. Фриз, Г. де. Избранные произведения / Г. де Фриз ; пер. с нем. и франц. под ред. и с предисл. Н. И. Вавилова. – Москва : Гос. изд-во с.-х. лит., 1932. – 146 с.

5. Johannsen, W. Elemente der exakten Erblchkeitslehre / W. Johannsen. – Jena : Gustav Fischer, 1909. – 516 S.

6. Морган, Т. Г. Структурные основы наследственности / Т. Г. Морган ; пер. с англ. под ред. Н. К. Кольцова. – Москва ; Ленинград : Госиздат, 1924. – 288 с.

7. Morgan, T. H. The Mechanism of Mendelian Heredity / T. H. Morgan, A. H. Sturtevant, H. J. Muller, C. B. Bridges. – New York : Henry Holt and Company, 1915. – 262 p.

8. Avery, O. T. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types / O. T. Avery, C. M. MacLeod, M. McCarty // Journal of Experimental Medicine. – 1944. – Vol. 79, № 2. – P. 137–158.

9. Watson, J. D. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid / J. D. Watson, F. H. C. Crick // Nature. – 1953. – Vol. 171, № 4356. – P. 737–738.

10. Franklin, R. E. Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate / R. E. Franklin, R. G. Gosling // Nature. – 1953. – Vol. 171, № 4356. – P. 740–741.

11. Muller, H. J. Artificial Transmutation of the Gene / H. J. Muller // Science. – 1927. – Vol. 66, № 1699. – P. 84–87.
12. Pauling, L. Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease / L. Pauling, H. A. Itano, S. J. Singer, I. C. Wells // Science. – 1949. – Vol. 110, № 2865. – P. 543–548.
13. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // Nature. – 2001. – Vol. 409, № 6822. – P. 860–921.
14. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 592 с.