

Как хорошо, просто и радостно было верить — В МОЛЕКУЛЯРНУЮ БИОЛОГИЮ!



Любая биологическая система, любой организм – это неделимое целое, а не просто сумма его частей. Изучение таких систем требует комплексного подхода, но сегодня в моде редукционизм, низводящий их до молекулярных составляющих. Это – тормоз в развитии биологии и медицины, поскольку он нередко задает ложные векторы развития. К примеру, даже зная всю структуру генома конкретного человека, мы никогда не сможем сказать наверняка – заболит ли он гипертонией или диабетом, или нет. Поломки единичных генов редко проявляются в виде болезней: если какой-то ген необратимо поврежден и не выдает нужный «продукт», то компенсаторно повышается экспрессия генов, связанных с альтернативными путями синтеза, и организм почти всегда будет обеспечен всем необходимым. Другими словами, любая сложная биологическая система, включая геном, работает как оркестр, но как подойти к изучению такого «оркестра», пока не знает никто

*Целое больше суммы своих частей.
Аристотель, «Метафизика»*

Поздним вечером пьяный человек шарит под фонарем в поисках потерянных ключей. На вопрос подошедшего полицейского «А где ты их потерял?» пьяный машет в темноту: где-то там, в парке, но там ничего не видно! Этот детский анекдот вспоминается, как только речь заходит о молекулярной биологии, «которая все наши беды, хвори и прочие несовершенства скоро устраним. И тогда мы будем жить сотни или тысячи лет! Потому что старость – это болезнь, которую надо научиться лечить» (из разговора с одним специалистом из Физтеха). Мне кажется, что для многих интересующихся *Life Sciences* физиков очень типична подобная лирика. Попробуем немного разобраться.

Около 400 лет назад Рене Декарт, восхищавшийся сложными башенными часами, которые разыгрывали замысловатые театрализованные действия, предположил, что функционирование живых существ принципиально не отличается от работы чудесных часов. Это казалось логичным: уж если искусный мастер-часовщик способен сделать удивительные часы-театр, что говорить об ином Всемогущем Создателе, с его безграничными возможностями творения и комбинирования «шестеренок» любых форм и размеров. Чтобы создавать из них муравьев, слонов и весь прочий летающий и прыгающий, размножающийся и играющий, пожирающий друг друга живой мир.

Но сегодня мы весьма неслестно отзываемся о картезианском механицизме. И почему-то не замечаем, что в своих попытках описать принципы и механизмы, лежащие в основе жизнедеятельности живых существ – от развития плода до рассудочной деятельности человека, на основе межмолекулярных взаимодействий, мы недалеко ушли от классического механицизма XVII в. А все наши достижения свелись к замене механических «рычажков и колесиков» Декарта «колесиками» молекулярными, что едва ли можно рассматривать как кардинальное отличие...

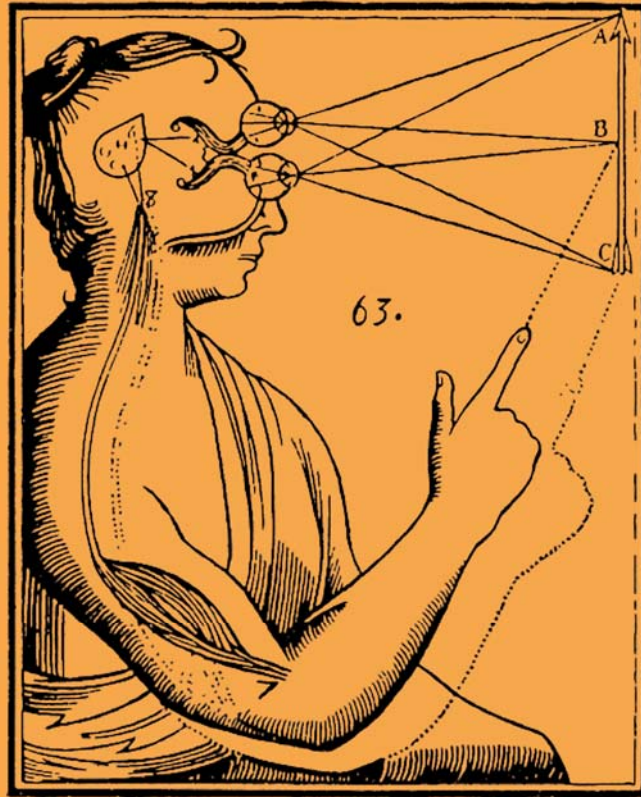


ПОЛЕТАЕВ Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина (Москва), научный руководитель Медицинского исследовательского центра «Иммункулус» (Москва). Автор и соавтор более 200 научных работ и 15 патентов

Из интервью академика Е. К. Гинтера (Москва): «Есть тяжелейшее заболевание – болезнь Бехтерева. Практически у всех больных присутствует антиген HLA B-27. При этом частота болезни составляет ~ 1: 1000, а частота антигена в популяции 1: 20. То есть HLA B-27 будет обнаружен у 50 человек из 1000, а болезнь Бехтерева разовьется только у одного. Так же обстоят дела при всех полифакторных болезнях»

Ключевые слова: живые системы, редукционизм, холизм, аутизм, злокачественный рост, микробиом.
Key words: living systems, reductionism, holism, autism, malignant growth, microbiome

© А. Б. Полетаев, 2019



В Новое время Рене Декарт стал первым последовательным выразителем редукционистского подхода к миру, продолжив традицию античного философа Демокрита. *Вверху* – рисунок из «Трактата о человеке» Р. Декарта, посвященный функции шишковидной железы. *Public Domain*

Редукционизм, т.е. тот же все упрощающий механицизм, но в современном облици, сегодня претендует на объяснение любых биологических феноменов в молекулярных терминах. Свидетельством того, что редукционизм мало пригоден для понимания биологических процессов в норме и патологии, являются, к примеру, такие парадоксы, как:

- неожиданно малый практический (медицинский) выход от вполне успешного завершения картирования генома человека, не сопоставимый с исходными ожиданиями;
- сохранение роста заболеваемости раком и почти того же уровня смертности, что и полвека назад, несмотря на накопление огромных массивов аналитических данных о молекулярно-генетических особенностях злокачественных опухолей, ежегодные миллиардные вложения в фундаментальные исследования этой болезни и создание все новых (не очень эффективных) противораковых препаратов (Varmus, 2006);

• отсутствие революционных прорывов в понимании высших функций мозга в норме и патологии на фоне очевидных успехов аналитической нейробиологии.

Так почему же дела в биологии и медицине обстоят именно таким образом?

Возьмем, для примера, индивидуальный геном. Большинству специалистов очевидно, пусть это и не признается вслух, что геном функционирует как Единое Целое. Никакие гены никогда не работают автономно. Геном приобретает качественно новые свойства по сравнению с интегрированными в него генами и соотносится с ними примерно так же, как молекула воды с образующими ее атомами водорода и кислорода. В обоих случаях «целое» качественно отлично от суммы своих составляющих и его нельзя предсказать, исходя из их свойств. Последнее назвали феноменом *эмерджентности*.

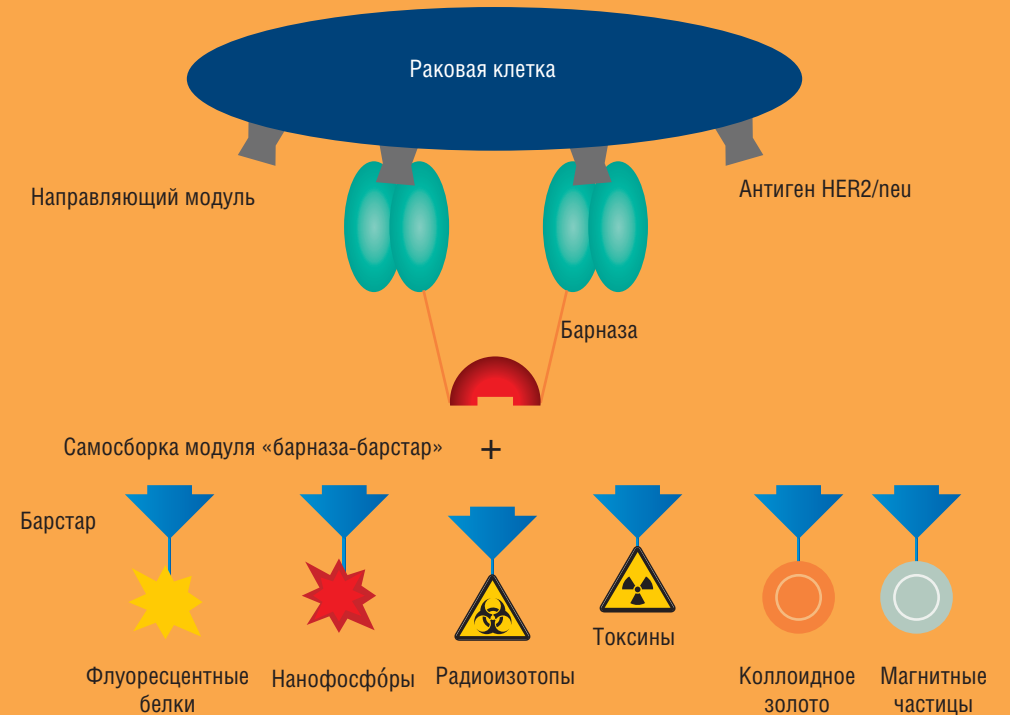
Как часть генома, все гены постоянно модулируют (повышают, понижают, компенсируют) активность своих близких и дальних соседей в зависимости от вызовов меняющейся среды. Метафорически геном можно уподобить удивительно слаженному оркестру, без отдыха и перерывов исполняющему чудесную симфонию нашей жизни на протяжении отпущенного нам срока. Только Оркестр есть реальность, только его можно рассматривать как Целое. А отдельные скрипки, виолончели, валторны и тысячи других музыкальных инструментов являются лишь «атомами» этого оркестра, которые нельзя изъять.

Но предметом изучения геномики (как и транскриптомики, протеомики и прочих «омик») являются как раз отдельно взятые инструменты, а вовсе не Оркестр. Просто потому, что подходы к изучению отдельных генов многим кажутся понятными, а вот как подступиться к изучению генома как единой системы... под фонарем искать светлее.

Тем не менее несоответствие между объектом и методологией его изучения начинает прорисовываться все более зримо, несмотря на мощное противодействие генетическо-фармакологического лобби.

Рак: лечить не болезнь, а больного

Ущербность редукционистских подходов наглядно иллюстрируется низкой эффективностью (в большинстве случаев) *таргетных* (точно нацеленных) препаратов, которые более двадцати лет применяются для лечения разных онкологических заболеваний (Алексеев, Плешкан, Монастырская и др., 2016). Но такая эффективность таргетной терапии, ставшая неожиданностью для теоретиков молекулярной фармакологии, была вполне предсказуема и понятна с системных позиций.



В данном случае неуспешность связана не столько с методическими просчетами в выборе молекулярных мишеней, сколько с неверной исходной парадигмой. Попытки победить рак с помощью таргетной терапии до некоторой степени могут быть уподоблены заведомо безуспешным попыткам разрушить некий голографический образ с помощью «отщипывания» отдельных фрагментов голограммы, тогда как ее основная особенность – принципиальная неделимость изображения. Системный по своей сути феномен злокачественности скорее будет чувствителен не к таргетным «щипкам», а к малоспецифичным общетоксическим воздействиям, что и подтверждается практикой. Однако онкологам, использующим токсичные химиотерапевтические препараты, приходится изодраться в эквилибристике на тонкой грани, отделяющей надежду победить опухоль от риска убить организм больного.

Едва ли нам удастся найти по-настоящему эффективные ключи к решению проблемы, если мы не осознаем и не примем слова доктора, натуропата и геронтолога А. С. Залманова (1958): «Попытки найти противоядие против рака бесплодны, потому что ключом является не рак, не раковая клетка, а человек, пораженный раком». Если мы не начнем исходить из того, что рак – это болезнь ОРГАНИЗМА как целого, а не его отдельных клеток (Полетаев, 2010; Poletaev, Pukhhalenko, Sviridov *et al.*, 2012).

Пример таргетных противораковых препаратов с универсальным каркасным модулем, состоящим из белка барназы – бактериального фермента, и барстара – ее природного ингибитора. Эти небольшие, хорошо растворимые и устойчивые белки образуют при простом смешивании удивительно прочный комплекс путем самосборки. При этом концы обоих белков остаются свободными, и к ним можно присоединить различные терапевтические агенты: от адресующего мини-антитела до токсинов различной природы, радиоизотопов и др. Вариантов использования этого комплекса множество. Например, присоединив адресующую часть антитела к двум молекулам барназы, а к барстару – экзотоксин, мы получили хорошо работающую терапевтическую конструкцию против опухолевых клеток с маркером HER 2. Важным преимуществом таких препаратов является исключительно высокая специфичность. *По: (Деев, 2017)*

Последнее наглядно иллюстрируется многими наблюдениями. Показано, что опухолевая трансформация листьев растений (образование *галлов*) под влиянием введенного онкогена *vir*-регулона не происходит, если листья не имеют повреждений. Онкоген при этом внедряется, но если лист дополнительно не травмировать (например, простым уколом), галлы не образуются (Brensic, Angert, Winans, 2005). Перевиваемые злокачественные клетки также не сразу и далеко не у всех реципиентов вызывают рост опухоли. Возможно, и здесь индукция опухолевого роста зависит от выраженности травмирования тканей при подсадке чужих клеток (Ruggiero, Bustuabad, 2006).

Интереснейшие данные, опубликованные в *Nature*, свидетельствуют, что у женщин и мужчин 50–70-летнего возраста поразительно часто выявляются обособленные группы неразмножающихся злокачественных клеток (Folkman, Kalluri, 2004). Весьма вероятно, что большинство из нас носит в своем организме «спящие» злокачественные клетки, но собственно рак как болезнь развивается лишь у части индивидов. Эта парадоксальная ситуация едва ли совместима с молекулярно-генетической концепцией онкогенеза, но вполне понятна и объяснима с точки зрения представлений о решающей роли общеорганизменного цензорского контроля над опухолевым ростом (вспомним высказывание Залманова).

Данные такого рода подкрепляют представления о том, что, несмотря на наличие активных онкогенов, в нормальных условиях тканевые и общеорганизменные системные регулирующие влияния эффективно предотвращают возникновение и рост опухолей. И лишь срыв механизмов системного контроля приводит к развитию болезни. А если так, то одним из наиболее эффективных подходов к лечению рака могут стать технологии, направленные не столько на попытки тотального уничтожения опухолевых клеток с помощью внешних (химических или физических) факторов, сколько на восстановление общеорганизменного надзора и контроля над процессами роста, дифференцировки, регенерации и плановой гибели клеток (Полетаев, 2010).

Аутизм: в здоровом теле – здоровый дух

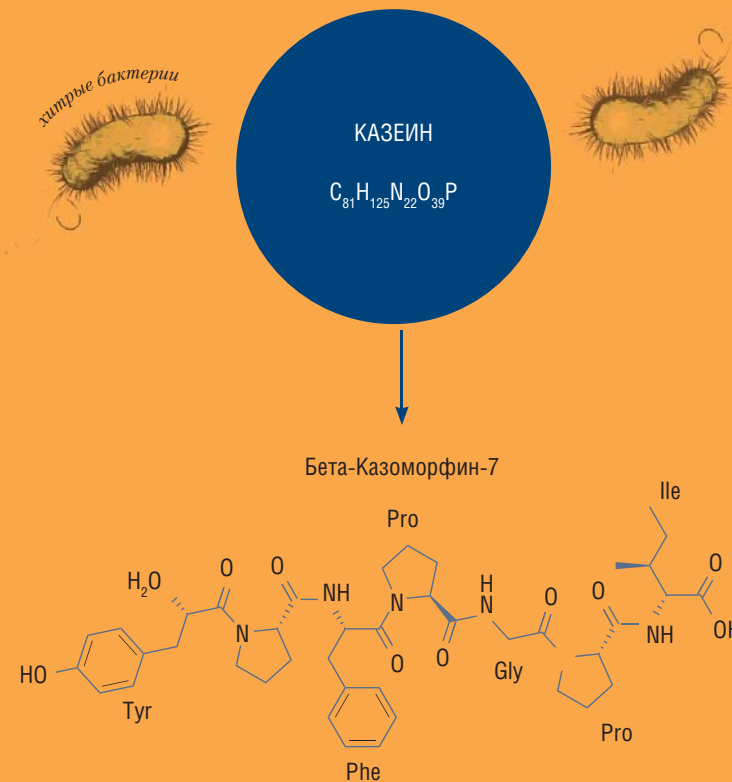
Детский аутизм – еще один пример общеорганизменной (системной) патологии, требующей для своего решения системного же подхода. Распространение аутизма все более приобретает характер эпидемии: сегодня частота рождения больных детей составляет один случай на каждые 60–80 новорожденных против одного на 5–10 тыс. еще полвека назад.

Это служит косвенным подтверждением, что в большинстве случаев аутизм не связан с дефектами генома – эпидемий генетических болезней не бывает. Скорее он связан с нарастающим неблагополучием окружающей среды (избытком техногенных загрязняющих веществ, несбалансированным питанием, нарушениями микробиоценоза организма, действием микроволнового излучения и т. п.), что вызывает стойкие изменения в организме женщины до и во время беременности (Herbert, Sage, 2013; Poletaev, Shenderov, 2016). Последние включают долговременные сдвиги в продукции ряда аутоантител и цитокинов, адаптивные для организма матери. Но для незрелого плода они нередко становятся патогенными и индуцируют многие негенетические врожденные заболевания, включая аутизм.

Для аутизма типична полисистемность нарушений – неврологические нарушения почти обязательно сопровождаются соматическими. Неудивительно, что смертность у таких детей в 3–10 и более раз (в зависимости от тяжести аутизма) превышает смертность здоровых детей тех же возрастных групп. Заметим, что эффективная коррекция соматических нарушений ведет к позитивным изменениям поведения детей в полном соответствии с выражением древнеримского поэта Ювенала: «*Mens sana in corpore sano*» («В здоровом теле – здоровый дух»). Нередко индивидуальный подбор пищевого рациона в сочетании с коррекцией микрофлоры ребенка-аутиста оказываются даже более действенными для психоневрологической, речевой и социально-коммуникативной коррекции, чем «серьезные» психотропные препараты. Таким образом, взгляды сторонников психосоматической идеологии, еще недавно «полуподпольной», получают новые подтверждения. Как и идеология холизма в целом.

Для аутизма характерны изменения в *эндогенной опиатной системе*, которая обеспечивает эмоциональное подкрепление пищевого, питьевого и полового поведения, и эти данные могут использоваться для разработки способов коррекции таких детей (Полетаев, Полетаева, Хмельницкая, 2016). Например, с помощью антагониста опиатных рецепторов *налтрексона* (Chabane, Leboyer, Mouren-Simeon, 2000). Однако возможности такой коррекции не ограничиваются рамками фармакологии.

Эндогенная опиатная система появилась как система положительного подкрепления поведенческих действий, необходимых для выживания индивида и вида в целом. Наиболее обильно опиатные рецепторы представлены в головном мозге и тонком кишечнике. Последнее может быть связано с тем, что многие пищевые продукты имеют в своем составе белки, из которых



Многие пищевые продукты имеют в своем составе белки, из которых в процессе пищеварения образуются экзорфины – короткие эндорфиноподобные пептидные фрагменты, стимуляторы опиатных рецепторов. В частности, молочный белок казеин имеет в своем составе несколько таких фрагментов (казоморфинов, *вверху*). Предполагается, что нарушения пищевого поведения (булемия, анорексия) часто бывают связаны с неадекватной реакцией опиатной системы на подобные пищевые экзорфины

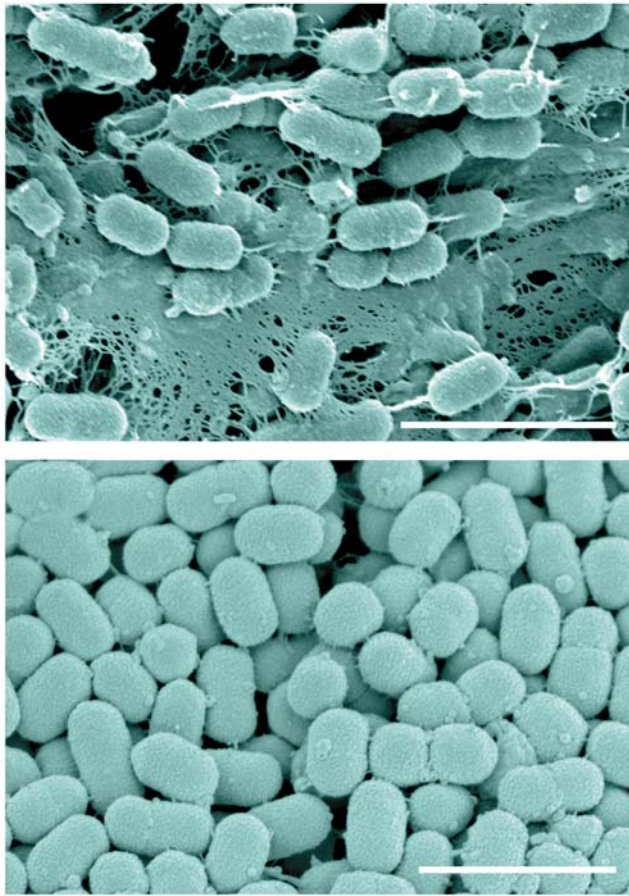
в процессе пищеварения высвобождаются *экзорфины* – короткие эндорфиноподобные пептидные фрагменты, стимуляторы опиатных рецепторов. В частности, молочный белок казеин имеет в своем составе несколько таких фрагментов (*казоморфинов*), а белок пшеницы глютен – ряд *глуторфинов*.

Предполагается, что нарушения пищевого поведения (булемия, анорексия) часто бывают связаны с неадекватной реакцией опиатной системы индивида на пищевые экзорфины (Полетаев, Полетаева, Хмельницкая, 2016). Активация опиатных рецепторов увеличивает потребление пищи, а введение их антагонистов – тормозит. Подобные данные служат базисом накопленному

эмпирическому опыту по положительному влиянию безглютеновой и безказеиновой диеты на поведение детей-аутистов, что можно объяснить устранением избыточной активации их опиатной системы.

«Пусть пища твоя станет лекарством твоим» (Гиппократ)

Исключение продуктов – источников экзорфинов является не единственным методом коррекции состояния здоровья с помощью индивидуально подобранного рациона. Известно, что с пищеварительной трубкой ассоциировано более 80% иммунной системы



Так выглядят под электронным микроскопом бактерии рода *Prevotella* – одного из трех микроорганизмов, определяющих энтеротип человека. Один из штаммов этих бактерий (вверху) образует своеобразные «сеточки», возможно, помогающие прикрепляться к стенкам кишечника. Другой не образует, что не мешает этим бактериям процветать в нашем кишечнике

организма человека. Небольшие количества антигенов потребляемой пищи всасываются из ворсин кишечника в кровоток в не полностью гидролизованном виде, частично сохраняя антигенные свойства. В этих условиях очень важно обеспечить иммунологическую толерантность и не допустить патологических реакций на пищевые антигены.

Индивидуальная пищевая непереносимость – стойкие нарушения в иммунной системе, ее аномальная активация и повышение продукции и секреции провоспалительных цитокинов и *аутоантител* (способных взаимодействовать с антигенами своего организма) – может лежать в основе иммуновоспалительных заболеваний, таких как *болезнь Крона*, *целиакия*,

неспецифический язвенный колит и др. (Кошкина, Полетаева, Полетаев, 2014). Именно провоспалительные цитокины и нейротропные аутоантитела могут быть ведущими факторами в развитии и поддержании воспалительных изменений в стенках желудочно-кишечного тракта и поведенческих нарушений у детей-аутистов. Для большинства таких детей характерна выраженная пищевая избирательность. Возможно, она отражает подсознательную защитную поведенческую реакцию, призванную минимизировать иммуновоспалительные изменения в организме путем отказа от продуктов, антигены которых патологически активируют определенные клоны лимфоцитов.

С этих позиций становится понятно, почему индивидуальный подбор рациона, препятствующего аномально высокой продукции биологически активных факторов иммунной системы, вовсе не является неким «шаманством» и может быть весьма действенным способом коррекции состояния соматического и неврологического здоровья детей-аутистов и не только их.

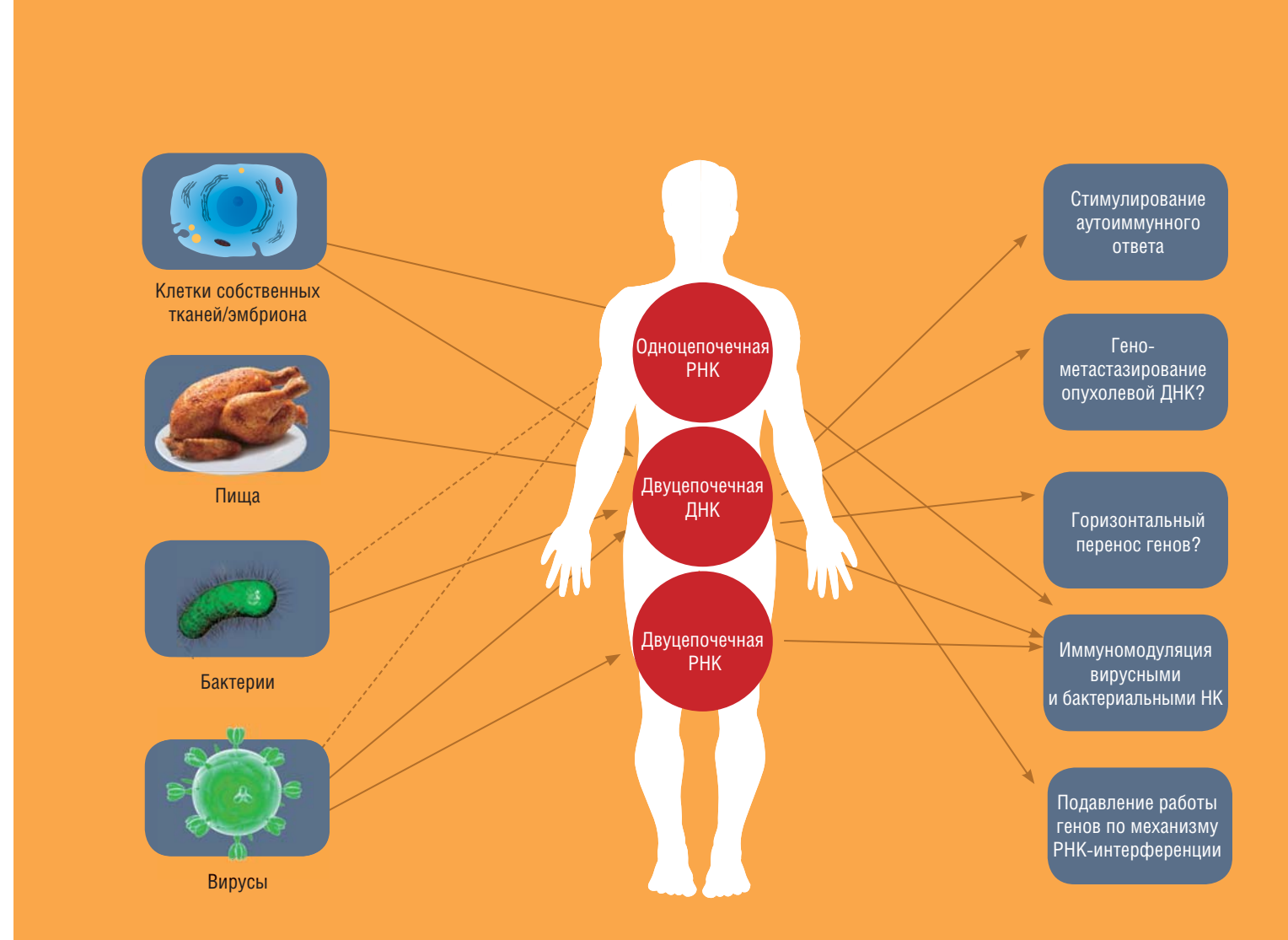
Вспомним слова Л. Фейербаха (1850) «*Der Mensch ist, was er isst* (Человек есть то, что он ест)» – разумно ли игнорировать подобные соображения в свете всех этих данных?

Микробиота человека: 100 триллионов сожителей

Организм любого человека является единым квази-сообществом многочисленных собственных клеток, клеток бактерий, археобактерий, грибов, а также вирусов – своего рода суперорганизмом. Соответственно, метагеном этого суперорганизма состоит из генов как самого *Homo sapiens*, так и многочисленных микроорганизмов (*микробиома*), населяющих его тело.

Примечательно, если в геноме человека имеется около 23–25 тыс. генов, то в геноме его микробиома – в сумме более 10 млн, и их вклад в деятельность нашего суперорганизма только начинает изучаться (Шендеров, 2014). По сути, у человека нет ни одной физиологической функции или поведенческой реакции, которые бы прямо или косвенно не были связаны с активностью его многочисленных микроскопических сожителей.

С момента появления человека на свет его кожа и слизистые обсеменяются микроорганизмами, численность и разнообразие которых определяются особенностями родов, составом микрофлоры матери, рационом ее питания при беременности и кормлении, типом вскармливания, приемом антибиотиков и т.п. В теле взрослого человека присутствует до 100 трлн бактерий, что во много раз больше числа его собственных клеток (Шендеров, Голубев, Данилов, 2014). Наиболее обильна микрофлора толстого кишечника: у взрослого человека в нем находится 1,5–2 кг микроорганизмов.



Кишечная микробиота, секретирующая множество нейромедиаторов, гормонов, ростовых факторов и других активных веществ, играет важную роль в формировании ЦНС и регуляции ее функций. И хотя микробиота каждого человека относительно стабильна, изменения питания и многие лекарственные препараты (антибиотики, антигистаминные, психотропные и др.) могут существенно менять ее структуру как в пищеварительном тракте, так и за его пределами, что неизбежно оказывает влияние на разные функции макроорганизма. Можем ли мы игнорировать все это, приступая к попыткам описания и объяснения жизнедеятельности нашего суперорганизма?

Кровь – всепроникающий «эфир»

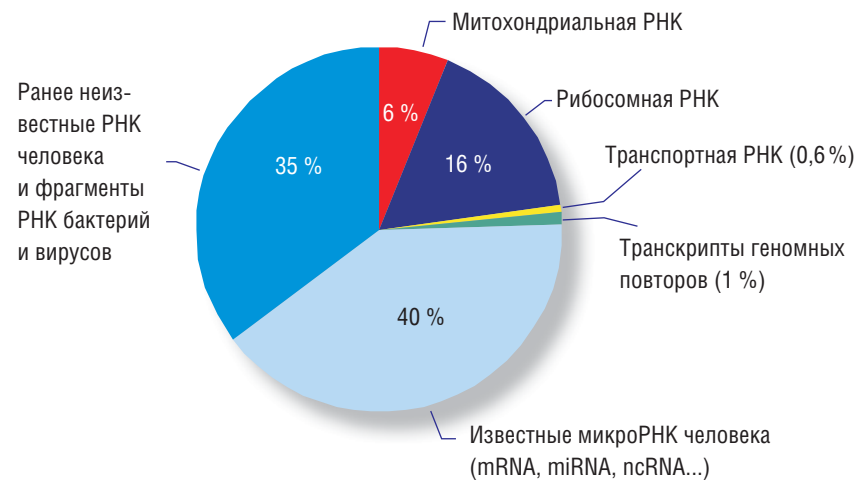
Кровь издавна воспринималась как своего рода сакральная субстанция, способная, в частности, омолаживать организм и стимулировать тканевую регенерацию. Еще в «Метаморфозах» Овидия волшебница Медея вернула молодость отцу Ясона, заменив ему кровь.

Нуклеиновые кислоты не «заперты» внутри клеток, и в организме человека по кровотоку циркулирует множество внеклеточных нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) как экзогенного, так и эндогенного происхождения. В зависимости от происхождения и формы циркуляции они вызывают различные биологические эффекты, которые проявляются на уровне целого организма.

По: (Рыкова, Запороженко, Лактионов, 2012)

Гиппократ рекомендовал больным пить кровь, так как считал, что это может изменить душевные и телесные свойства человека. Плиний и Цельсий сообщали, что больные и пожилые римляне пили кровь умирающих гладиаторов, обладавшую, как они думали, целебным действием.

Кровь можно рассматривать как особую субстанцию, функционально сопрягающую все органы, ткани и клетки организма. Это своеобразная всепроникающая среда, до некоторой степени сходная с «эфиром» древних, все заполняющей сущностью, опосредующей



В крови циркулирует огромное множество гормонов, ростовых факторов, внеклеточных нуклеиновых кислот, антител и других молекул, совокупность которых создает высокоупорядоченную информационную среду. К малоизученным компонентам крови относятся циркулирующие в ней тысячи молекул микроРНК, способные управлять активностью генов. Слева – циркулирующие в крови людей РНК-последовательности разного происхождения и с разными функциями, оцененные методом массового параллельного секвенирования образцов плазмы крови здоровых и больных людей. По: (Рыкова, Запорожченко, Лактионов, 2012)

взаимодействия между всеми объектами мироздания. Кровь выполняет сугубо хозяйственные функции: приносит кислород и питательные вещества и выносит продукты распада, а также служит средой для передачи колоссальных массивов информации, которой непрерывно обмениваются между собой многочисленные структуры макроорганизма и его микробиота. Эта информация передается в форме управляющих сигналов химической и, возможно, физической природы.

Совокупность огромного множества гормонов, ростовых факторов, цитокинов, хемокинов, внеклеточных нуклеиновых кислот, антител и других молекул создает высокоупорядоченную информационную среду, более универсальную и всеохватывающую, чем информация, передаваемая посредством нервных импульсов, хотя и не столь быстродействующую. Практически важно, что кровь является не только управляющей, но и отражающей средой: динамические изменения состава этой среды отражают мельчайшие изменения состояния отдельных клеток, тканей, органов и организма в целом в любой промежуток времени. В ней отражаются как начинающиеся патологические изменения, способные привести к будущим болезням, так и уже имеющиеся. Это «зеркало» позволяет беспристрастно оценивать динамику старения каждого индивида, его торможения или ускорения под влиянием определенных воздействий.

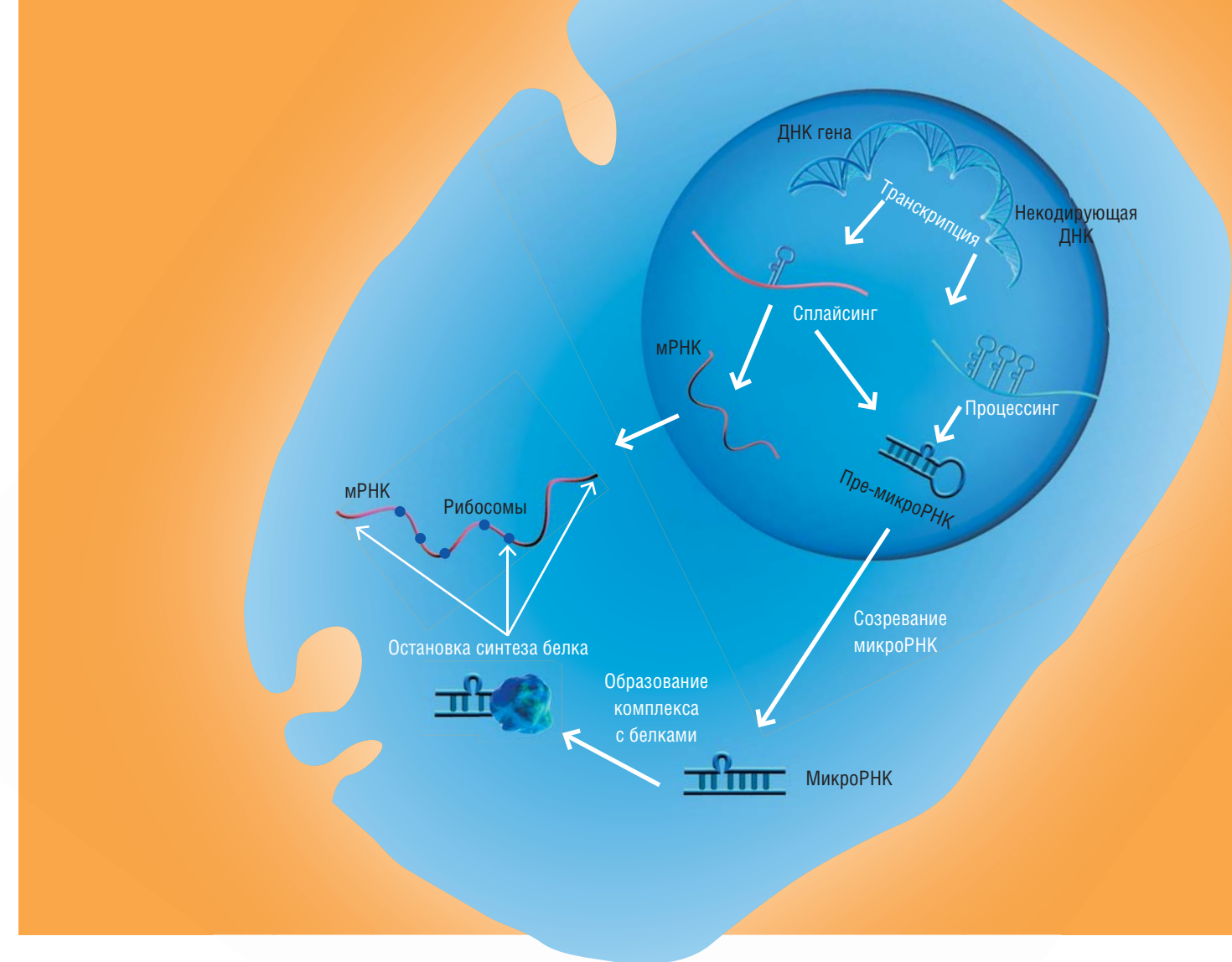
В качестве межклеточных и межсистемных коммуникаторов весьма важны *олигопептиды* (менее 50 аминокислотных остатков) – гормоноподобные молекулы белковой природы, участвующие в регуляции множества физиологических функций. Эти небольшие пептиды участвуют в модуляции нейрофизиологических

механизмов основных мотиваций, а также механизмов обучения и памяти. Изменения в соотношениях между многими десятками провоспалительных и противовоспалительных цитокинов плазмы крови задают векторы развития локальных и системных иммуновоспалительных и регенераторных процессов. Однако их регуляторные функции изучены весьма слабо.

Еще менее изучено отдельное «царство» циркулирующих в крови тысяч коротких (обычно 18–25 нуклеотидов) молекул *микроРНК*. В отличие от обычной матричной РНК, которая «списывает» с ДНК информацию о структуре будущего белка, микроРНК способны оперативно управлять активностью генов. Таким образом они участвуют в регуляции широкого спектра физиологических процессов, но эти вопросы требуют дальнейшего изучения. Еще менее изучены регуляторные свойства внеклеточной ДНК.

С начала XXI в. заметное внимание стали привлекать и биологически активные молекулы внеорганизменного происхождения, вовлеченные в регуляцию функций организма. Например, молекулы, синтезируемые симбиотической микрофлорой. Так, оказалось, что короткоцепочечные жирные кислоты микробного происхождения могут присоединяться к некоторым хеморецепторам клеток стенок сосудов и участвовать в регуляции сосудистого тонуса. А продукты частичного гидролиза пищи, поступающие в общий кровоток из ворсин кишечника, могут влиять на эмоциональный статус детей и взрослых (те же экзорфины).

Роль поступающих в общий кровоток биологически активных продуктов микробиоты, как и производных пищи, только-только начинает открываться. Изучению малых РНК, внеклеточных ДНК



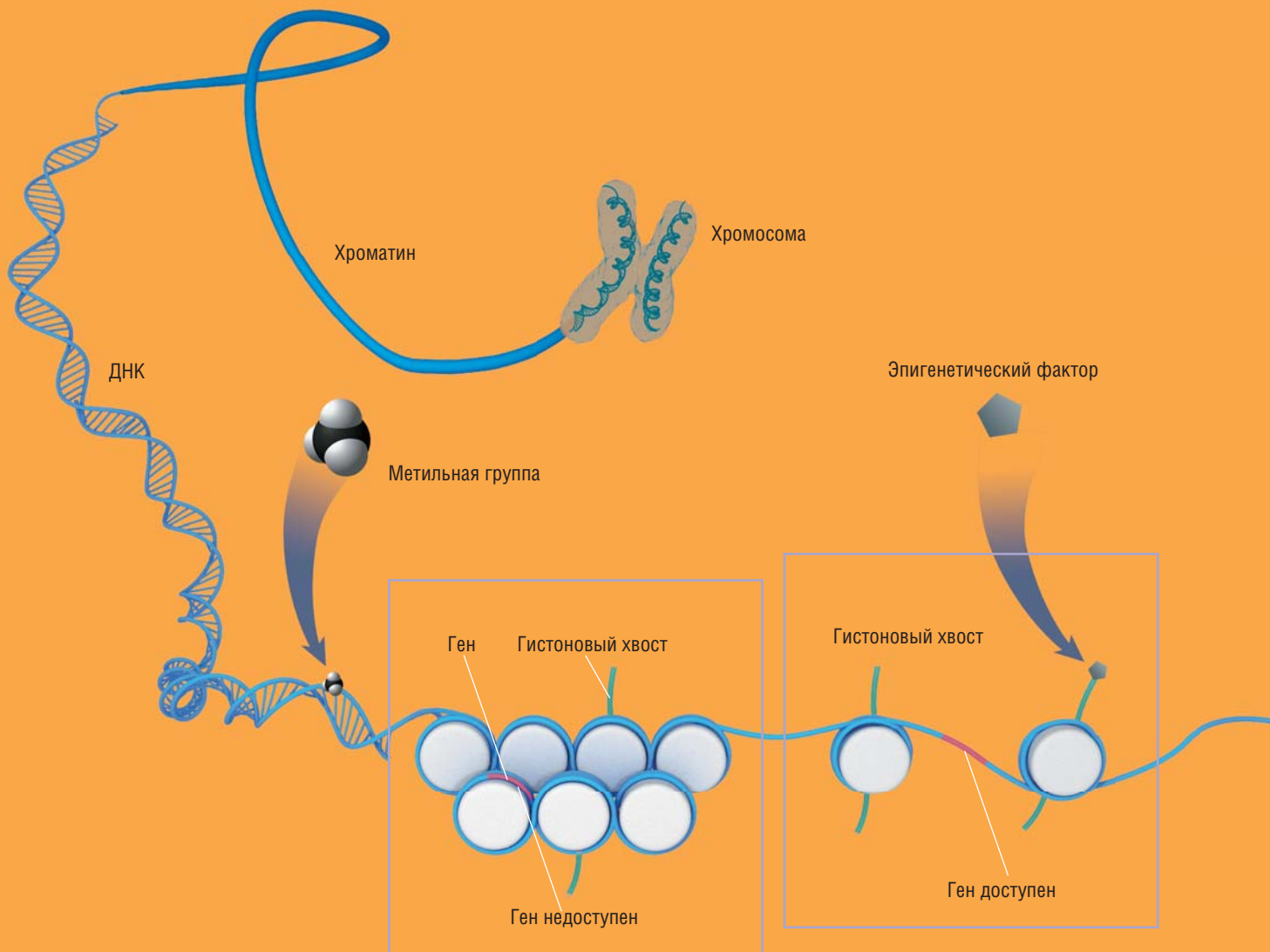
Благодаря открытию «темного генома» и множества некодирующей РНК, в том числе микроРНК, способной непосредственно блокировать синтез белка, взгляды на процессы реализации генетической информации, сложившиеся во второй половине XX в., радикально поменялись. По: (Власов, Воробьев, 2012)

и пептидных регуляторных молекул плазмы крови препятствует высокая лабильность большинства из них и высокая стоимость исследований. Поэтому самой изученной группой являются, вероятно, самые многочисленные и наиболее разнообразные информационные макромолекулы крови – антитела. Они весьма стабильны, а их концентрации на 2–3 порядка превышают концентрации других информационных и регуляторных молекул. Но это тема уже для другого рассказа.

Что ждать и чего не ждать от «генетических анализов»

Геномные программы – основа всех известных нам биологических систем. Именно поэтому геном имеет мощнейшую защиту. Мы можем лишь удивляться той глубочайшей мудрости, с которой была создана эта

Было бы очень заманчиво иметь в своем распоряжении необходимое техническое оснащение и располагать мощнейшим математическим аппаратом, позволяющим анализировать корреляции между изменениями в содержании тысяч молекулярных составляющих крови при разных функциональных состояниях. Но даже если бы мы могли анализировать все и сразу, не стоит тешить себя детерминистическими иллюзиями Лапласа, который верил, что «разум, который для данного момента знал бы все силы, действующие в природе, и относительное расположение ее составных частей... для него не было бы ничего неясного и в будущем, и в прошлом...». Увы, живые системы отличаются высокой степенью неопределенности, что, по-видимому, является свойством любых суперсложных систем и основным препятствием для изучения и работы с реальными живыми объектами



В нашей ДНК записаны все инструкции по построению любой клетки человеческого организма. Однако в мозге по этой инструкции получают нейроны, в печени – гепатоциты, а некоторые клетки превращаются в раковые. Сейчас мы знаем, что существуют две взаимодополняющие системы наследственности: генетическая, основанная на последовательности нуклеотидов, и «эпигенетическая», основанная на стабильной активации и инактивации генов. Один эпигенетический способ регуляции активности связан с модификацией белков-гистонов, на которые намотана ДНК в ядре клетки. Чем плотнее упаковка, тем менее доступен ген для ферментов, считывающих с него информацию. Еще один способ – метилирование, присоединение к ДНК метильной группы, что также меняет плотность упаковки ДНК и доступность генов. По: (Жарков, 2017)

беспрецедентная по надежности многоплановая защита. Помимо изящных механизмов адресных исправлений поломок геномной ДНК система обеспечения надежности включает и многократное дублирование синтезов всех важнейших продуктов в альтернативных метаболических циклах.

В случае нужды, к примеру, необходимая всем клеткам организма глюкоза будет производиться не из гликогена, а из молочной кислоты, триглицеридов или аминокислот. Соответственно, если в силу

каких-то маловероятных неустрашимых генных поломок прекратится производство какого-то ключевого фермента, и синтез какого-то важного продукта из привычного субстрата остановится, то автоматически активируются другие гены, которые кодируют ферменты альтернативных путей синтеза. В результате организм все равно будет обеспечен необходимым продуктом, пусть и неоптимальным путем с точки зрения энергетических затрат.

Важно уяснить, что геном работает как ЦЕЛОЕ, а значение отдельных генов ни в коей мере не стоит переоценивать. Привычные генно-центрические воззрения не отражают реалий. Вспомним нашу метафору – симфония как произведение многотысячного оркестра. Оркестра! Но не отдельных скрипок, кларнетов или гобоев.

Высокая надежность генома – главная причина того, что генетические болезни относятся к редким формам патологии. Эти болезни – своего рода «недоработки» Творца или эволюции (не в терминах суть). Так называемые *моногенные болезни*, например, фенилкетонурия или синдром Ретта, развиваются при геномных нарушениях без дополнительных влияний среды. Как и грубые хромосомные дефекты, при которых одномоментно прекращается или нарушается работа сотен генов (болезнь Дауна, синдром Шерешевского – Тернера, синдром Патау и др.). В прогнозах подобных заболеваний молекулярная генетика конкурентов не имеет.

Так же, как и при установлении спорного отцовства или выяснении степени родства, молекулярно-генетические подходы чрезвычайно полезны для изучения этнических пертурбаций, происходивших на разных этапах человеческой истории, для анализа основных направлений миграций народов и выяснения особенностей межэтнических скрещиваний. В этих вопросах фундаментальное значение методов молекулярной генетики невозможно переоценить.

Однако для сугубо медицинских целей и прогнозов значимость этих методов не столь уж высока. По той причине, что совокупная частота генных и хромосомных болезней в популяциях, к счастью, не превышает 2–4% (Гинтер, 2003). Тогда как подавляющее большинство хронических болезней (сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных и др.) относятся к полифакторным заболеваниям, возникновение которых невозможно без негативных влияний внешней среды. Понятно, что вероятность того, что конкретный индивид попадет под воздействие определенных техногенных загрязнений или микробных патогенов (например, возбудителей проказы), ни в коей мере не определяется его геномом. Поэтому полифакторные болезни принципиально нельзя предсказать по индивидуальным особенностям генома. Вслед за Р. Десом (2014) можно повторить: «Поклонение мифу о генетических заболеваниях оказывает плохую услугу тем, кто мог бы успешно лечиться, и отвлекает внимание от изучения причин болезни».

Для развенчания околонуточной «генетической мифологии» представляется важным кратко затронуть и вопросы генных полиморфизмов – индивидуальной вариативности генома. Случайные и в подавляющей части нейтральные точечные мутации, которые происходят в основном в некодирующих областях генома,

представляют собой основной инструмент эволюционной изменчивости.

Материальным выражением таких мутаций является SNP (*однонуклеотидный полиморфизм*), включающий замену одного нуклеотида на другой или утрату единичных нуклеотидов. С помощью широкогеномного скрининга можно выявить множество вариантов SNP, с повышенной частотой встречающихся в геномах лиц, страдающих теми или иными заболеваниями, например, у детей с аутизмом. Однако прогностическая значимость этих находок будет невелика, поскольку случайные нуклеотидные полиморфизмы лишь в малой части случаев могут влиять на производство ферментов, рецепторных или транспортных белков.

Конечно, высокий SNP может приводить к неярко выраженным изменениям метаболизма, несколько снижающим (как правило, незначительно) общую устойчивость организма к внешним воздействиям. Это будет повышать риски возникновения любых болезней и нарушений, от гриппа и инфаркта миокарда до рождения ребенка-аутиста, но редко указывает на повышенную предрасположенность к конкретной патологии. От характеристик генома до некоторой степени могут зависеть риск развития и атеросклероза, и диабета, и язвенной болезни желудка, а также резистентность к инфекциям. Так, при контактах с прокаженным 9 из 10 индивидов будут устойчивы к заражению, что определяется особенностями их генотипа. Но в отсутствие возбудителя проказы не заболеет никто.

С этих позиций представляется важным переосмыслить и перестать принимать на веру существенно преувеличенную значимость «генетических прогнозов». Гипотетически точный анализ сотен тысяч вариантов структуры ДНК (суммарной индивидуальной вариативности генома) на основе подходов *Big Data* когда-нибудь и можно будет применить для оценки индивидуальных рисков. Но в подавляющем большинстве случаев речь будет идти о рисках, лишь немного превышающих (примерно на 5–15%) популяционные. Понятно, что такой индивид, скорее всего, никогда не пострадает от данного заболевания. Просто потому, что понятие «риск» вовсе не равнозначно понятию «болезнь».

Редукционизм – практический и идейный

Вообразим ситуацию: перед нами – полотна великих мастеров, смысл которых надо понять и объяснить. Можно с лупой в руках вести скрупулезный анализ количества и ширины мазков, наложенных на холсты кистью Да Винчи, Левитана или Пикассо, провести химический анализ красителей, выполнить атомный адсорбционный и спектральный анализ образцов красок



Как хорошо было, просто и радостно ...

принципиальных различий между «живым» и «неживым» – разница лишь в степени сложности.

«Жизненная сила» виталистов была подвергнута осмеянию. Британский физик Дж. Бернал (1967) писал: «Жизнь – это непрерывная, прогрессивная, многообразная самореализация атомных электронных состояний». Но постепенно выявилось, что с такими свойствами жизни, как активность, способность к самообучению, автовоспроизводство и многими другими, включая эволюцию, «нельзя разделаться обещаниями свести эти свойства до простых физико-химических взаимодействий» (Мейен, 2015). Нет нужды доказывать важность аналитической информации молекулярно-клеточного уровня. Но без выхода за рамки межмолекулярных взаимодействий невозможно ни понять, ни исчерпывающе описать феномен старения, морфогенез эмбриона и плода, восстановление структуры и функции поврежденных органов и множество других системных событий.

Основные проблемы современной биомедицины упираются в трудности надмолекулярного уровня. Они принципиально не решаются в рамках парадигмы редукции с помощью электронной микроскопии или белкового электрофореза. Уже сам факт, что организм человека – это сложнейший «суперорганизм», симбиотическое сообщество тесно взаимодействующих между собой эукариотических, прокариотических клеток и вирусов (и их геномов в рамках единого метагенома), говорит о многом.

Едва ли нам удастся понять и победить болезнь Альцгеймера или детский аутизм либо решить проблему рака без перехода к принципиально иной методологической парадигме. Совсем не к той, что мы привыкли. И сложности, с которыми придется столкнуться на этом пути, неисчислимы. Но ведь когда-то надо начать этот долгий и многотрудный путь.

В биологии и биомедицине намечаются кардинальные перемены. Ситуация до некоторой степени сходна с той, что была в физике в начале XX в. Но примерно полвека спустя физик и философ Д. Бом (1969) писал: «В то время как физика все дальше уходит от механицизма, биология все больше приближается к нему. Если эта тенденция сохранится, ученые станут рассматривать живые и разумные создания сугубо механистически. И при этом они полагают, что

и т. д. Результаты этих дорогих и трудоемких исследований будут неоспоримыми. Однако они не позволят нам увидеть фигуры и лица, ничего не скажут о сюжетах картин и идеях их создателей. Главные истины, их смыслы останутся непостижимыми.

Редукционизм – понятие неоднозначное. Американский микробиолог К. Вёзе призывал различать *эмпирический* (практический) и *фундаменталистский* (идейный) редукционизм. Первый по сути есть способ анализа, в основе которого лежит расчленение биологических объектов на составляющие для детального изучения последних. И он не претендует на объяснение сущности живого. Другое дело фундаменталистский редукционизм – он выступает как идеология, направляющая пути познания и объяснения живого. Его очевидные успехи во второй половине XX в., как полагали фундаменталисты, обещали освободить биологию от каких-то специфических свойств жизни, не присущих неживой материи.

Один из первооткрывателей структуры ДНК, Ф. Крик в 1966 г. высказал мнение: «Задача современной биологии – объяснить все явления в терминах физики и химии». Основоположники синтетической теории эволюции, объединившей дарвинизм и молекулярную биологию (Т. Добжанский, Е. Майер и Д. Г. Симпсон), полагали, что в биологии ничего не имеет смысла вне освещения с точки зрения этой теории, что нет никаких

неодушевленная материя слишком сложна и тонка, чтобы вписаться в ограниченные категории механизма».

К сожалению, ситуация пока кардинально не изменилась. Что же делать? Как и куда двигаться, чтобы приблизить революцию в биологии, которая позволит науке о живом вступить в новый, колдовской мир с непривычной логикой?

Одним из перспективных векторов движения по неизведанному пути может стать изучение эволюционного перехода от простейших бактерий к сложным многоклеточным организмам. Возможно, так нам удастся лучше понять и мистерию возникновения организма из одной оплодотворенной яйцеклетки, и тайны межклеточной и межтканевой кооперации, и многие другие секреты живых суперсистем.

Отход от идей конкуренции и селекции избранных особей указывает на неудовлетворенность гипотезами типа синтетической теории эволюции: «точечная мутация – селекция лучше приспособленных – доминирование в биосфере». На смену подобным взглядам идут альтернативные идеи симбиотических консорциумов, лежащие вне «конкурентного рынка» и предполагающие кооперативные взаимодействия как способ формирования и эволюционирования биологических систем.

Согласно этим идеям многоклеточные организмы произошли в результате последовательно усложняющихся наслоений на уже существовавшие формы живого. В 1967 г. году американка Л. Маргулис развернуто изложила симбиогенетическую теорию, согласно которой эукариоты возникли в результате последовательных актов объединения разных прокариотических клеток между собой. Ее идеи основывались на более ранних работах русского ученого К. С. Мережковского (1910), согласно которым цианобактерии дали начало хлоропластам зеленых растений, а протеобактерии – митохондриям всех эукариотов. На сегодня переходы от колоний простейших к губкам, у которых нет отдельных тканей, а от них – уже к истинной многоклеточности изучены неплохо. И мы видим, что по мере превращения сообществ простых организмов в компоненты более сложных организмов первые утрачивали способность к автономии.

Подобно редукционизму физики XIX в., сводившей все явления мироздания к атомам и их составляющим, биология XX в. в основном сведена к молекулярной биологии генов. Но, как писал российский микробиолог Г. А. Заварзин, организм не может быть представлен как сумма генов. «Эра генетического кода не привела

к пониманию сущности жизни, поскольку она есть эмерджентное свойство системы всех взаимодействующих компонентов, слагающих организмы».

Любое вещество вне организма жизнью не обладает. Из экстракта, содержащего в нужной пропорции все молекулярные компоненты, организм не возникнет. Изучение любого компонента позволяет понять его устройство и механизм действия, но не действие системы (организма), в которую этот компонент входит как составная часть. Можно длительный период искусственно поддерживать активность таких компонентов, но воспроизводиться вне организма они не могут.

Ниже уровня клетки биология перестает быть наукой о жизни. Смысл рождается контекстом: бессмысленно говорить об архитектуре, обсуждая кирпичи (Заварзин, 2011). В этом ложность универсальной ориентации на редукционистский подход. Когда-нибудь мы должны научиться видеть лес за деревьями, а за кирпичами – Кремль или Шартрский собор...

Литература

- Алексеев И. В., Плешкан В. В., Монастырская Г. С. и др. *Принципиально низкая воспроизводимость молекулярно-генетических исследований рака // Генетика. 2016. № 7(52). С. 745–760.*
- Кошкина И. А., Полетаева А. А., Полетаев А. Б. *Пищевая непереносимость. Клиническая значимость и лабораторная диагностика // Терра Медика. 2014. № 3(77). С. 20–25.*
- Полетаев А. Б. *Физиологическая иммунология. М.: МИ-КЛОШ, 2010. 218 с.*
- Полетаев А. Б., Полетаева А. А., Хмельницкая А. В. *Изменения в опитной системе у детей, страдающих аутизмом. Возможные причины и следствия // Клин. патофизиол. 2016. № 1(22). С. 48–54.*
- Шендеров Б. А. *Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // Метаморфозы. 2014. № 5. С. 72–80.*
- Folkman J., Kalluri R. *Cancer without disease // Nature. 2004. V. 427. P. 787.*
- Poletaev A., Pukhalenko A., Sviridov P. et al. *To reveal cancer early: genetics or immunology? Serum autoantibodies profiles as a marker of malignancy // Anti Cancer Agents in Medicinal Chemistry. 2015. V. 15. P. 1260–1263.*
- Poletaev A. B., Shenderov B. A. *Autism: Genetics or Epigenetics? // ARC Journal of Immunology and Vaccines. 2016. V. 1(2). P. 1–7.*
- Varmus H. *The new era in cancer research // Science. 2006. V. 312. P. 1162–1165.*