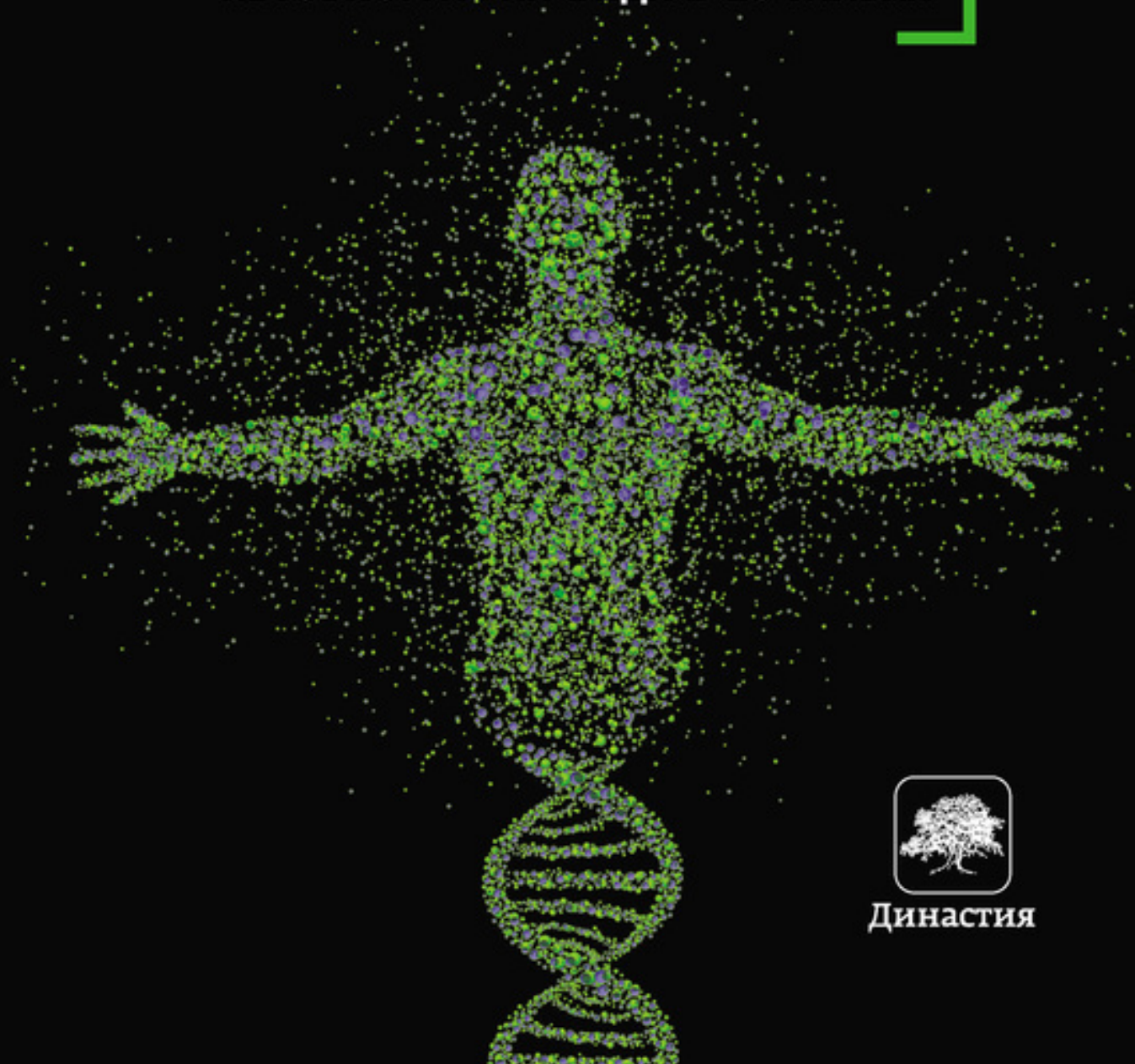


М Э Т Т Р И Д Л И



ГЕНОМ

Г АВТОБИОГРАФИЯ ВИДА В 23 ГЛАВАХ



Династия

civilization

Мэтт Ридли

**Геном. Автобиография
вида в 23 главах**

«ЭКСМО»

2000

УДК 575
ББК 28.704

Ридли М.

Геном. Автобиография вида в 23 главах / М. Ридли — «Эксмо»,
2000 — (civilization)

Генетика развивается стремительно. Ее развитие часто сравнивают с революцией. Уследить за тем, как изменяются наши представления о жизни и наследственности, не успевает не только широкая публика, но и специалисты. Это порождает массу слухов и домыслов о страшных мутантах, которых коварные ученые штампуют в своих лабораториях, тогда как поразительные открытия новых методов диагностики и лечения генетических заболеваний, включая рак, остаются незамеченными или непонятыми. Книга Мэтта Ридли очень актуальна. Просто и доступно автор представил историю генетики от первых догадок до ошеломляющего прорыва, начавшегося с открытия структуры ДНК Уотсоном и Криком.

УДК 575
ББК 28.704

© Ридли М., 2000
© Эксмо, 2000

Содержание

Благодарности	6
Введение	7
Краткий словарь терминов	9
От редактора перевода	12
Хромосома 1	13
Хромосома 2	22
Хромосома 3	31
Хромосома 4	42
Хромосома 5	50
Хромосома 6	57
Конец ознакомительного фрагмента.	59

Мэтт Ридли

Геном: автобиография вида в 23 главах

Издание подготовлено при поддержке Фонда Дмитрия Зимина «Династия»

Фонд некоммерческих программ «Династия» основан в 2002 г. Дмитрием Борисовичем Зиминим, почетным президентом компании «Вымпелком». Приоритетные направления деятельности Фонда – поддержка фундаментальной науки и образования в России, популяризация науки и просвещение. В рамках программы по популяризации науки Фондом запущено несколько проектов. В их числе сайт elementy.ru, ставший одним из ведущих в русскоязычном Интернете тематических ресурсов, а также проект «Библиотека «Династии» – издание современных научно-популярных книг, тщательно отобранных экспертами-учеными. Книга, которую вы держите в руках, выпущена в рамках этого проекта. Более подробную информацию о Фонде «Династия» вы найдете по адресу: www.dynastyfdn.ru



Благодарности

Сел писать благодарности и только сейчас осознал, сколько же людей я побеспокоил и оторвал от дел бесконечными вопросами, звонками и электронными письмами. И всюду я находил поддержку и чуткое внимание. Невозможно сейчас упомянуть каждого по имени, но я чувствую себя обязанным высказать искреннюю благодарность моим коллегам и верным помощникам: Биллу Амосу (Bill Amos), Розалинде Арден (Rosalind Arden), Кристоферу Бэд-коку (Christopher Badcock), Розе Бэддингтон (Rosa Beddington), Давиду Бентли (David Bentley), Рэю Бланшару (Ray Blanchard), Сэму Бриттану (Sam Brittan), Фрэнсису Крику (Francis Crick), Герхарду Кристофори (Gerhard Cristofori), Паулу Дэвису (Paul Davies), Барри Диксону (Barry Dickson), Ричарду Дурбину (Richard Durbin), Джиму Эдвардсону (Jim Edwardson), Мирне Гопник (Myrna Gornik), Энтони Готлибу (Anthony Gottlieb), Дину Хамеру (Dean Hamer), Нику Хасту (Nick Hastie), Бретту Холланду (Brett Holland), Тони Инграм (Tony Ingram), Мэри Джеймс (MaryJames), Хармке Каммингу (Harmke Ramming), Теренс Кэйли (Terence Kealey), Арнольду Левину (Arnold Levine), Колину Мерритт (Colin Merritt), Джеофрею Миллеру (Geoffrey Miller), Грэйму Митчисону (Graeme Mitchison), Андерсу Моллеру (Anders Moller), Оливеру Мортону (Oliver Morton), Киму Насмису (Kim Nasmyth), Саше Норрис (Sasha Norris), Марку Пагелу (Mark Pagel), Роуз Патерсон (Rose Paterson), Дэвиду Пенни (David Penny), Марион Петри (Marion Petrie), Стивену Пинкеру (Steven Pinker), Роберту Пломину (Robert Plomin), Энтони Пулу (Anthony Poole), Кристин Риис (Christine Rees), Джанет Россант (Janet Rossant), Марку Ридли (Mark Ridley), Роберту Саполски (Robert Sapolsky), Тому Шекспиру (Tom Shakespeare), Анцино Сильве (Ancino Silva), Ли Сильверу (Lee Silver), Тому Стахану (Tom Strachan), Джону Сулстону (John Sulston), Тиму Тулли (Tim Tully), Томасу Вогту (Thomas Vogt), Джиму Уотсону (Jim Watson), Эрику Вишаусу (Eric Wieschaus) и Яну Вилмуту (Ian Wilmut).

Я признателен моим коллегам, работающим со мной в Международном центре жизни (International Center for Life) над воплощением в жизнь проекта «Геном человека». Без их поддержки и глубоких знаний в различных областях биологии и генетики мне вряд ли удалось бы написать эту книгу. Особо хочу поблагодарить Аластера Болле (Alastair Balls), Джона Берна (John Burn), Линду Колон (Linda Conlon), Яана Феллса (Ian Lells), Ирену Нигуист (Irene Nyguist), Нейла Сулливана (Neil Sullivan), Элспес Уиллис (Elspeth Wills) и многих других.

Некоторые разделы двух глав сначала были опубликованы в газетах и журналах. Я благодарен редакторам Чарльзу Муру (Charles Moore) из *Daily Telegraph* и Дэвиду Гутхарту (David Goodhart) из *Prospect* за оказанное содействие.

Мой агент Фелисити Брайан (Lelicity Bryan) – это само воплощение делового энтузиазма. А моя рукопись стала книгой только после того, как три литературных редактора безжалостно, но справедливо (теперь я это вижу), обошлись с моим текстом. Спасибо вам, Кристофер Поттер (Christopher Potter), Марион Маннекер (Marion Manneker) и Мартен Карбо (Marten Carbo).

Но кого я хочу поблагодарить с особым теплом и любовью, – это мою жену Аню Хурлберт (Anya Hurlbert).

Введение

Геном человека – полный набор генов, определяющих наш внешний вид и внутреннее строение, – упакован в 23 пары хромосом. Хромосомы нумеруют в порядке уменьшения их размера от самой большой (1-й), до самой маленькой (22-й) пары. Но из этого ряда выпадают половые хромосомы: у женщин – две большие хромосомы X, а у мужчин – одна X, а другая, маленькая, Y. По своему размеру хромосома X находится между 7-й и 8-й хромосомами, а хромосома Y – самая маленькая в геноме.

Само по себе число 23 не несет никакого биологического смысла. У многих видов, включая наших ближайших родственников – человекообразных обезьян, хромосом больше, у других видов их меньше. Группирование взаимосвязанных генов, или генов, выполняющих одинаковые функции, также совсем не обязательно. Вот почему однажды несколько лет назад, склонившись над своим ноутбуком, я был поражен репликой моего коллеги, эволюционного биолога Дэвида Хэйга (David Haig), о том, что ему больше всего нравится 19-я хромосома. «На ней собраны самые озорные гены», – сказал он. До этого я никогда не слышал о такой персонализации хромосом. Мне они всегда представлялись простыми наборами случайно подобранных генов. Но удачно брошенное замечание Хэйга прочно засело у меня в голове. Почему бы не написать историю генома человека, переходя от хромосомы к хромосоме и подбирая такие гены, которые воплощали бы «характер» каждой из них? Подобным образом написал автобиографию Примо Леви (Primo Levi), представив свою жизнь как периодическую таблицу Менделеева. Свою жизнь он разделил на главы в соответствии с тем, изучением какого химического элемента он занимался в это время.

Я стал представлять себе геном человека как своеобразную автобиографию. В геноме с помощью генетического кода записаны все превратности и достижения эволюции нашего вида, начиная с самых дальних глубин геологических эпох. У нас есть гены, которые практически не изменились с того времени, когда в кембрийской грязи зашевелилось первое живое одноклеточное существо. Одни гены появились, когда наши предки были червями, а другие – когда они стали рыбами. Некоторые гены зафиксировались в настоящем виде потому, что наши предки пережили эпидемию страшной болезни. А есть еще гены, с помощью которых можно проследить миграции людей по Земле за последние тысячелетия. Наш геном – это летопись вида, начатая четыре миллиарда лет назад и продолжающаяся до сегодняшнего дня.



Примо Леви (1919–1987) – итальянский химик, известный также своей литературной и общественной (антифашистской) деятельностью. Мэтт Ридли упоминает известную автобиографию Леви *Se Questo è un Uomo* (Если это человек), переведенную на английский язык и изданную в США.

Я записал в столбик все 23 хромосомы и напротив каждой из них отметил определенную сторону человеческого бытия. Затем, перебирая ген за геном, я отыскивал те из них, которые соответствовали бы тематике, заданной для этой хромосомы. Сколько раз отчаяние охватывало меня, когда я не находил нужного гена или находил его не на той хромосоме. Я долго думал, как поступить с половыми хромосомами. Наконец решил поместить их после 7-й хромосомы по размеру хромосомы X. Вот почему последняя, 23-я, глава этой книги названа «Хромосома 22».

Боюсь, что мой подход к написанию книги может ввести читателя в заблуждение. Например, некоторые подумают, что хромосома 1 была первой в человеческом геноме, что совер-

шенно неверно. Или что 11-я хромосома отвечает исключительно за становление человеческой личности, что тоже не так. В геноме человека насчитывается от 60 000 до 80 000 генов. Я не мог в этой книге рассказать обо всех генах, хотя бы потому, что на сегодняшний день описано только чуть больше 8 000 (но каждый год число известных генов возрастает примерно на сотню). Кроме того, многие гены были бы не интересны читателям, поскольку они играют скромную роль стрелочников на многочисленных перекрестках биохимических путей.

Цель книги состоит в том, чтобы провести быструю, но увлекательную экскурсию по геному человека с остановками у самых ярких достопримечательностей, которые наиболее полно могут рассказать нам о нашей истории. Мы с вами – счастливое поколение, которому впервые удалось раскрыть книгу человеческого генома. Благодаря возможности заглянуть в геном мы получили больше сведений о наших истоках, эволюции и природе, чем позволили это сделать все предыдущие научные открытия. Генетика наших дней революционизировала антропологию, психологию, медицину, палеонтологию и многие другие области науки. Я не утверждаю, что все в человеке определяется исключительно генами, но будет верно сказать, что гены так или иначе влияют на все стороны нашей жизни.

В этой книге приводятся многие факты, открытые в ходе выполнения проекта «Геном человека», хотя основную цель проекта – картирование всех генов на хромосомах – мы оставим в стороне. Проект еще не закончен, но без сомнений, до конца этого десятилетия мы увидим по крайней мере первый черновик генетической карты человека. Удивительно, как мало времени прошло от практически незнания до создания полного реестра всех генов. Я абсолютно уверен, что сейчас наступил переломный момент в истории нашей цивилизации. Не принимаю никаких возражений! То, что было тайной жизни за семью печатями, в течение нескольких десятилетий стало явью. И мы – первое поколение, приоткрывшее завесу тайны. Мы с вами стоим на пороге новых потрясающих открытий, а также перед новыми загадками. Это и есть тема данной книги.

Краткий словарь терминов

В этом разделе я объясню в повествовательной форме смысл некоторых терминов, используемых в генетике. Бегло просмотрите раздел, а затем, когда в книге вам встретится непонятный термин, вернитесь к этому словарю. Количество терминов в современной генетике может привести любого в замешательство. Я приложил максимум усилий, чтобы предельно сократить использование терминов в этой книге, но без некоторых понятий обойтись невозможно.

Человеческий организм состоит примерно из 100 триллионов (миллион миллионов) *клеток*. Диаметр большинства из них не превышает десятой доли миллиметра. Внутри каждой клетки есть темное уплотненное тело, называемое *ядром*. Полный набор генов называется *геномом*. В ядре содержится два генома – один от матери, другой от отца. (Исключением являются половые клетки, содержащие только один геном, и красные кровяные клетки, вообще лишенные ядра.) Каждый геном содержит приблизительно 60 000-80 000 генов, собранных на разных *хромосомах*. (Как вы помните, у человека 23 хромосомы.) В действительности между геномами материнского и отцовского геномов всегда есть некоторые отличия, в результате чего у одних людей глаза голубые, у других – карие. От родителя к ребенку передается только один геном, но до этого между материнскими и отцовскими хромосомами происходит обмен участками – *рекомбинация*.

Представим себе, что геном – это поваренная книга.

- ✓ Книга состоит из 23 глав, называемых *хромосомами*.
- ✓ Каждая глава содержит тысячи «рецептов» белков, называемых *генами*.
- ✓ Текст каждого рецепта состоит из «абзацев», называемых *экзонами*, которые прерываются не относящимися к рецепту «рекламными баннерами» – *интронами*.
- ✓ Текст «рецептов» написан «словами» – *кодонами*.
- ✓ Каждое «слово» состоит из «букв» – *нуклеотидов*.

В книге нашего генома миллиард «слов», т. е. в 5 000 раз больше, чем в этой книге, или в 800 раз больше, чем в Библии. Если я буду называть каждый нуклеотид генома со скоростью одно слово в секунду по 8 часов в день, на это уйдет столетие. Если записать геном человека в одну строку буква за буквой, отведя каждой по 1 мм, длина строки будет равна протяженности реки Дунай. Это гигантский документ, невероятная по своему объему книга рецептов приготовления всего, что есть в нашем организме. И при всем этом геном умещается внутри микроскопического ядра клетки, которое свободно разместится на кончике иглки.

Представление генома в виде книги – не простая метафора. Между ними много общего. Книга – это информация, записанная строкой дискретных знаков с заданным направлением чтения. Информация кодируется с помощью комбинаций ограниченного числа символов (алфавита), в результате чего образуется огромное число слов (лексикон). В геноме все происходит точно так же. Небольшое отличие состоит в том, что в русском языке текст всегда читается слева направо, а гены на хромосоме могут считываться в разных направлениях, но никогда – в обоих сразу. (В литературе геном еще часто сравнивали с копиркой. Но мне не нравится это сравнение, во-первых, потому что в наше время компьютеров уже мало кто знает, что такое копировальная бумага, а во-вторых – потому что это сравнение неправильно по своей сути. Лист бумаги с копиркой представляет собой двухмерную, а не линейную структуру, в которой информация не считывается, а передавливается.)

Еще одно отличие состоит в том, что слова в книгах могут иметь разную длину, а каждое «слово» генетического кода всегда имеет длину в три нуклеотида, которые обозначаются следующими буквами: А (аденин), С (цитозин), Г (гуанин) и Т (тимин). Кроме того, текст генома записан не на бумагу, а инкрустирован в длинную полимерную цепь остатков сахара рибозы и

фосфорной кислоты, известную как ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). Каждая хромосома представляет собой пару длинных (очень длинных) спирально закрученных нитей ДНК, в которых буквы-нуклеотиды выглядят как боковые ответвления, обращенные друг к другу.

Геном – это очень «умная» книга. При благоприятных условиях она может самостоятельно копироваться и читаться без чьего-либо участия. Копирование генома называется *репликацией*, а считывание «рецептов» для приготовления белков – *трансляцией*. Репликация возможна благодаря важному свойству нуклеотидов – способности образовывать пары: А и Т тяготеют друг к другу, так же ведут себя G и C. В результате одноцепочечная молекула ДНК может быть затравкой для образования своей комплементарной копии: к нуклеотиду А прикрепляется нуклеотид Т, к Т – А, к G – C, а к C – G. Затем парные нуклеотиды сшиваются в новую цепь ДНК. Именно в виде *двойной спирали* исходной и комплементарной цепей ДНК представлена в хромосомах.

Копия комплементарной цепи ДНК возвращает нас к исходной последовательности нуклеотидов. Например, последовательность ACGT копируется в комплементарную последовательность TGCA, а та, в свою очередь, вновь копируется в ACGT. Благодаря этому ДНК может передаваться в неизменном виде из поколения в поколение, сохраняя записанную в ней информацию.

Трансляция – это более сложный процесс. Сначала на основе тех же принципов комплементарности нуклеотидов происходит копирование участка ДНК (*транскрипция*) в молекулу РНК. По химическому составу РНК лишь слегка отличается от ДНК. Это такая же линейная последовательность нуклеотидов, только вместо буквы Т (тимина) в ней используется буква U (урацил). Одноцепочечная молекула РНК, скопированная с ДНК, называется *информационной РНК*. Эта молекула сразу же подвергается сложным ферментативным изменениям, в результате которых из нее вырезаются интроны, а экзоны сшиваются в новую последовательность (*сплайсинг* информационной РНК).

Затем готовая информационная РНК захватывается в клетке микроскопическими тельцами – *рибосомами*, которые сами частично построены из РНК. Рибосома перемещается вдоль информационной РНК, преодолевая за шаг один кодон, и преобразует генетический код в букву другого алфавита, состоящего из 20 разных аминокислот. Аминокислоты подносятся к месту сборки с помощью небольших молекул *транспортных РНК*. (Для каждой аминокислоты существует своя транспортная РНК.) По мере продвижения рибосомы вдоль информационной РНК растет цепь присоединенных аминокислот, последовательность которых точно совпадает с последовательностью соответствующих кодонов в гене. После окончания трансляции всей информационной РНК цепь аминокислот сворачивается в трехмерную структуру, форма и свойства которой полностью определяются последовательностью аминокислот. Так образуется новое химическое соединение – *белок*, или *протеин*.

Практически все, из чего состоит наш организм, от волос до гормонов, – это белки или продукты их химической активности. В свою очередь, каждый белок – это транслированный ген. Все биохимические реакции в организме проходят под контролем особых белков – *ферментов*. Даже процессы копирования и сборки молекул ДНК и РНК – репликация и транскрипция – тоже находятся под контролем белков. Белки принимают участие в регуляции считывания генов. Чтобы запустить транскрипцию, регуляторные белки прикрепляются к особым областям ДНК в начале гена – *промоторам* и *энхансерам*. В каждой ткани организма работают только строго определенные гены.

Во время репликации генов иногда происходят ошибки. Буква (нуклеотид) может быть пропущена или заменена другой буквой. Иногда целый фрагмент ДНК может быть удвоен, пропущен или развернут на 180°. Такие события называются *мутациями*. Большинство мутаций никак не проявляют себя. Например, если происходит замена одного кодона другим, кодирующим присоединение той же аминокислоты. (Четыре нуклеотида по три в каждом кодоне

образуют 64 комбинации, которые кодируют только 20 аминокислот. Поэтому многие аминокислоты кодируются несколькими кодонами.)

Человечество накапливает примерно 100 новых мутаций за одно поколение. Может показаться, что это не так много, ведь в геноме человека более миллиона кодонов. Но даже одна мутация в неудачном месте может оказаться фатальной.

Нет правил без исключений.

✓ Не все гены человека находятся на его 23 хромосомах. Часть генов содержится внутри микроскопических клеточных включений, называемых митохондриями. Эти гены унаследованы еще с тех времен, когда митохондрии были самостоятельно живущими микроорганизмами.

✓ Не все гены являются фрагментами молекулы ДНК. Гены некоторых вирусов записаны в молекуле РНК.

✓ Не все гены кодируют белки. Конечными продуктами некоторых генов являются молекулы РНК, в частности рибосомальные и транспортные РНК.

✓ Не всеми биохимическими реакциями управляют белки. В некоторых реакциях в качестве катализаторов выступают молекулы РНК.

✓ Не все белки кодируются одним геном. В построении некоторых белков участвуют несколько генов. И наоборот, один ген может кодировать несколько белков в результате альтернативного сплайсинга информационной РНК.

✓ Не все 64 кодона определяют аминокислоты. Три из них, называемые стоп-кодонами, означают конец трансляции.

✓ И наконец, не все фрагменты ДНК являются частями генов. Напротив, большая часть ДНК в хромосомах – это случайные последовательности нуклеотидов или многочисленные повторы, которые редко транскрибируются в информационные РНК или никогда не транскрибируются. Такая ДНК называется *бессмысленной* или *эгоистичной*.

Это тот минимум, который вам необходимо знать. Теперь можем приступить к экскурсии по геному человека.

От редактора перевода

Стремительное развитие генетики в последние два десятилетия называют не иначе как революцией. Начиная с 1990-х годов, когда в практику вошли новые методы амплификации (копирования участков хромосомы в лабораторных условиях) и секвенирования (расшифровки) ДНК, каждый год приносит больше открытий, чем было сделано за все предыдущие годы, начиная со старины Менделя. Генетика развивается столь стремительно, что уследить за тем, как изменяются наши представления о фундаментальных основах жизни и наследственности не успевает не только широкая публика, но и специалисты. Это порождает массу слухов и домыслов о страшных мутантах, которых коварные ученые штампуют в своих лабораториях, тогда как поразительные открытия новых методов диагностики и лечения генетических заболеваний, включая рак, остаются незамеченными или непонятыми. Книга Мэтта Ридли очень актуальна. Просто и доступно автор представил историю генетики от первых догадок до ошеломляющего прорыва, начавшегося с открытия структуры ДНК Уотсоном и Криком. Ридли не ограничивается сухими фактами из научных публикаций. Он удивительно точно передает атмосферу неформальных научных дискуссий, когда ученые, не опасаясь критики строгих рецензентов, позволяют себе высказывать рискованные гипотезы и резко критиковать своих оппонентов. На английском языке книга вышла в свет в конце 1999 года, в канун нового тысячелетия. С тех пор прошло уже почти семь лет. Год 1999-й уже кажется историей. Одни гипотезы, о которых пишет Ридли, уже подтверждены экспериментально, другие оказались ложными. Тем не менее книга *Genome: the autobiography of a species in 23 chapters* по-прежнему занимает верхние позиции в рейтингах продаж по всему миру. В ней есть то, что не устаревает: дух научных открытий и история генетики, представленная со всем драматизмом споров, дискуссий, озарений одних ученых и черной завистью других.

Прошедшие семь лет принесли много новых открытий и изменили наши представления о тех вопросах, которые Ридли затронул в своей книге. Чтобы привести книгу в соответствие с уровнем знаний середины 2006 года, в текст добавлены врезки с упоминанием новых открытий и справочной информацией. Врезки выглядят так:



Изменения именно в гене *sonic hedgehog* привели к тому, что предки китов и дельфинов лишились задних конечностей (ThewissenJ.G.etal.2006. *Developmental basis for hind-limb loss in dolphins and origin of the cetacean bodyplan*. – PNAS, e-pub ahead of print).

Хромосома 1 Жизнь



Сначала было *Слово*. *Слово* обратило в свою веру доисторическое море и с его помощью стало беспрерывно копировать себя. *Слово* нашло способ трансформировать химические соединения таким способом, чтобы зациклить и зафиксировать слабые завихрения в беспрерывном потоке энтропии, зародив жизнь. *Слово* преобразовало безжизненную и пустынную поверхность планет в цветущий рай. И наконец, *Слово* вызрело в хитрую штуковину – мозг человека, который оказался способным постичь само это *Слово*.

Хитрая штуковина, которая находится в моей черепной коробке, каждый раз приходит в полное изумление, как только я начинаю думать о появлении и развитии жизни на Земле и о своем месте в этой жизни. Надо же было так случиться, что 4 млрд лет эволюции привели к тому, что в один счастливый день я появился на свет. Среди 5 млн видов, населяющих Землю, мне посчастливилось родиться наделенным сознанием. Среди 6 млрд людей на планете я был удостоен чести родиться в стране, где впервые удалось постичь это *Слово*. Я был рожден всего пять лет спустя и всего в двух сотнях миль от того места, где два представителя моего вида установили структуру ДНК и тем самым раскрыли величайший и на удивление простой секрет Вселенной. Можете надсмехаться над моей восторженностью. Считайте меня смешным материалистом, молящимся перед трехбуквенным акронимом. Но спуститесь со мной к первоисточникам появления жизни из мертвой материи, и мне, я уверен, удастся вселить в вас безмерное очарование этим *Словом*.

«Поскольку земля и океаны, по-видимому, были заселены растительными организмами задолго до появления животных и многие семейства животных появились раньше других семейств, не можем ли мы заключить, что одна и только одна из нитей жизни была первоисточником всех остальных форм живых организмов на Земле?» – спрашивал в 1794 году поэт, врач и разносторонне образованный человек Эразм Дарвин (Erasmus Darwin. 1794. *Zoonomania: or the laws of organic life*. Vol. II, p. 244. Third ed. 1801. J. Johnson, London). Это прозрение, с учетом времени, в которое оно произошло, поразительно не только потому, что было высказано предположение о наличии единого источника всех органических форм жизни (эту идею через 65 лет разовьет в своей книге Чарльз – внук Эразма Дарвина), удивляет также использование странного словосочетания – «нить жизни». В основе жизни действительно лежит нить.

Но как нить может сделать что-то живым? Жизнь – это весьма скользкое и неуловимое понятие для тех, кто хочет дать ему определение. Живые организмы обладают способностью размножаться и способностью к упорядочению материи. У кролика рождаются кролики. Одуванчик дает жизнь одуванчику. Но кролик может делать другие не менее удивительные вещи. Он ест траву и преобразует хаос окружающего мира в собственные ткани, имеющие сложную организацию. Но ведь второй закон термодинамики гласит, что в закрытых системах развитие происходит в направлении от порядка к беспорядку. Нарушения закона не происходит, поскольку кролик не является закрытой системой. Кролику удастся привести в порядок материю, из которой состоит его тело, только за счет расхода огромного количества энергии. Как

удачно заметил Эрвин Шредингер (Erwin Schrodinger), живые существа «пьют упорядоченность» из окружающей среды.



Эрвин Шредингер (1887–1961) – лауреат Нобелевской премии в области физики. Он родился в Германии, долго жил в Австрии, но своими трудами прославился в Оксфорде (Англия), стоял у истоков открытия ДНК. Выше приводится – цитата из его книги *What is Life?* (Что есть жизнь?).

Оба свойства живого реализуются только за счет наличия информации о том, как это делать. Способность к размножению становится возможной благодаря наличию плана построения нового организма. План построения крольчонка находится в яйцеклетке кролика. В свою очередь, способность к упорядочению материи с помощью метаболизма также основана на положительной информации – плане организации тканей и систем организма. Взрослый кролик с его способностями к размножению и метаболизму предопределен в нити ДНК яйцеклетки, точно так же, как пирог предопределен в рецепте поваренной книги. Эта идея перекликается с высказыванием Аристотеля в том, что «суть» цыпленка скрыта в яйце, а желудь наделен планом будущего дуба. Туманные представления Аристотеля об информатике, погребенные под наслоениями следующих поколений физиков-механиков, были возвращены к жизни в исследованиях современных генетиков. Как пошутил Макс Дельбрюк (Max Delbruck), греческих мудрецов следовало бы наградить Нобелевской премией посмертно за открытие ДНК (Campbell J. 1983. *Grammatical man: information, entropy, language and life*. Allen Lane, London).



Макс Дельбрюк (1906–1981) – родился в Берлине, но научную карьеру сделал в США. В 1969 году был удостоен Нобелевской премии за создание математической модели мутаций у микроорганизмов.

Нить ДНК – это письмо, записанное с помощью алфавита химических соединений, называемых нуклеотидами. Одна буква – один нуклеотид. Невероятно просто, даже не верится, что код жизни записан символами, которые мы можем свободно прочитать. Точно так же, как текст на английском языке, генетический код представляет собой строку символов. Так же, как в обычном тексте, символы алфавита совершенно равнозначны, а значение имеют лишь их комбинации. Более того, язык ДНК проще английского, так как генетический алфавит состоит лишь из четырех букв: А, С, G и Т.

Удивительно, как людям удалось постичь алфавит жизни? В первую половину XX столетия вопрос «Что такое ген?» не давал покоя биологам. Казалось, что человечество никогда не найдет ответа на этот вопрос. Давайте вернемся даже не в 1953 год, когда была открыта симметричная структура ДНК, а еще на 10 лет назад, в 1943 год. Те, кому суждено будет через 10 лет раскрыть тайну жизни, в это время работали совсем над другими темами. Френсис Крик (Francis Crick) разрабатывал морскую мину в лаборатории недалеко от Портсмута. В это же время Джеймс Уотсон (James Watson) только поступил в свои беспокойные 15 лет в Чикагский университет, решив посвятить свою жизнь орнитологии. Морис Уилкинс (Maurice Wilkins) участвовал в разработке атомной бомбы в США. Розалинда Франклин (Rosalind Franklin) изучала структуру каменного угля по программе правительства Великобритании.

В том же 1943 году в Освенциме Йозеф Менгель (Josef Mengele) как гротескную пародию на научные исследования ставит бесчеловечные эксперименты на близнецах. Менгель пытается

разобраться в наследственности, но его теория евгеники оказалась тупиковой и бесплодной ветвью, отвергнутой будущей наукой.

В Дублине в 1943 году, бежавший от Менделя и ему подобных, великий физик Эрвин Шредингер (Erwin Schrodinger) выступает в колледже Тринити с серией лекций на тему «Что есть жизнь?». Он пытается обозначить проблему. Ему известно, что секрет жизни хранится в хромосоме: «Именно хромосомы... содержат что-то вроде кода, полностью определяющего будущее строение и развитие индивидуума, а также его функционирование в зрелом возрасте». Ген, по мнению Шредингера, настолько мал, что не может быть ни чем иным, как большой молекулой. Это прозрение затем вдохновит целое поколение ученых, включая Крика, Уотсена, Уилкинса и Франклин, на изучение проблемы, которая оказалась вполне решаемой. Подойдя столь близко к ответу, Шредингер сворачивает в сторону. Он полагает, что секрет передачи наследственности с помощью молекул лежит в его любимой квантовой теории и, увлекаемый этим наваждением, заходит в тупик. Секрет жизни не имеет ничего общего с квантовой теорией. Физика здесь ни при чем (Schrodinger E. 1967. *What is life? Mind and matter*. Cambridge University Press, Cambridge).

В Нью-Йорке в 1943 году шестидесятишестилетний канадский ученый Освальд Авери (Oswald Avery) завершает грандиозный эксперимент, доказывающий причастность ДНК к наследственности. Проведя серию сложных экспериментов, он показал, что бактерию, вызывающую пневмонию, можно трансформировать из безвредной формы в агрессивную, обработав некоторыми химическими препаратами. Авери доказал, что передача признака связана исключительно с очищенной ДНК. В научной статье он изложил свое открытие в столь осторожной форме, что суть открытия смогли понять лишь немногие, и то значительно позже. Лишь в своем письме брату, написанном в 1943 году, Авери позволил себе говорить более открыто: «Если мы правы, что, безусловно, пока еще не доказано, то из этого следует, что нуклеиновая кислота (ДНК) не только структурно необходима, но и является функционально активной субстанцией, определяющей биохимическую активность и специфические характеристики клеток. Другими словами, становится возможным посредством определенной химической субстанции целенаправленно изменять клетки и делать эти изменения наследуемыми. Это именно то, о чем генетики мечтали долгие годы» (Judson H. E 1979. *The eight day of creation*. Jonathan Cape, London).

Авери почти удалось раскрыть секрет жизни, но он все еще мыслит категориями химии. «Вся жизнь – это химия», – предположил в 1648 году Ян Баптиста ван Хельмонт (Jan Baptista van Helmont). «По крайней мере часть жизни – это химия», – сказал Фридрих Велер (Friedrich Wohler) в 1828 году, когда ему удалось синтезировать мочевины из хлорида аммония и цианида серебра, разрушив тем самым священную стену, разделяющую миры химии и биологии. До этого считалось, что мочевина – это присущее только живой материи вещество, которое невозможно синтезировать из обычных химических соединений. Представление о том, что жизнь – это химия, справедливо, но скучно, как и высказывание по поводу того, что футбол – это физика. Жизнь с некоторой натяжкой можно представить как химию всего трех элементов – водорода, углерода и кислорода, на долю которых приходится 98 % живой массы. Но биология изучает такие сложные проявления жизни, как наследственность, – вот что их интересует, а не химический состав. Авери не может понять, что такого есть в химической молекуле ДНК, что могло бы объяснить явление наследственности. Ответ будет найден не в области химии.

В английском городе Блечли (Bletchley) в 1943 году засекреченный великолепный математик Алан Тюрин (Alan Turing) подошел к величайшему открытию – принципу работы вычислительной техники. Разобравшись в работе немецкой военной шифровальной машины Лоренца, Тюрин создает первый компьютер, названный им Colossus. В основу универсальной вычислительной машины Турина легла изменяемая и сохраняемая программа. Никто не осознавал в то время, и даже сам Тюрин, что он, вероятно, ближе всех подошел к раскрытию секрета

жизни. Наследственность – это изменяемая и сохраняемая программа, а метаболизм – универсальная машина. Их связывает между собой код – система абстрактных сообщений, которые могут быть записаны не важно в чем – в химических веществах, физических явлениях или даже в нематериальной форме. Основной секрет лежит в самовоспроизведении. Все, что может использовать ресурсы окружающего мира для копирования себя, – это форма жизни. А наиболее вероятной формой жизни может быть *дигитальное* сообщение – число или слово (Hodges A. 1997. *Turing*. Phoenix, London).



Термин *digital* на русский язык переводится как *числовой* код или сообщение, что не совсем верно, поскольку в основе кода могут лежать не только цифры, но любые дискретные символы – буквы, знаки, нуклеотиды.

В Нью-Джерси в 1943 году тихий и застенчивый филолог Клод Шеннон (Claude Shannon) раздумывает над идеей, которая ему пришла в голову в Принстоне (Princeton) несколько лет назад. Идея Шеннона состоит в том, что информация и энтропия являются обратными сторонами одной и той же монеты, и обе имеют тесную связь с энергией. Чем меньше энтропии в системе, тем больше в ней скрыто информации. Паровая машина может направить энергию угля в механическое вращение вала только потому, что машина имеет большое *информационное содержание*, переданное ей конструктором. То же самое с человеческим телом. В голове Шеннона информационная теория Аристотеля соединилась с механикой Ньютона. Так же, как Турин, Шеннон имел лишь базовые представления о биологии. Но его идеи были гораздо ближе к секрету жизни, чем рассуждения химиков и физиков. Информационное содержимое системы под названием человеческое тело – это ДНК (Campbell J. 1983. *Grammatical man: information, entropy, language and life*. Allen Lane, London).

Вначале было *Слово*, и это слово было не ДНК. ДНК появилась позже, когда произошло разделение труда на биохимическую активность и хранение информации: *метаболизм* и *репликацию*. Но ДНК сохранила в себе отпечаток первого *Слова*, бережно пронеся его через все геологические эры до нашего дня.

Представим себе, что мы рассматриваем ядро человеческой яйцеклетки под микроскопом. Давайте расположим 23 хромосомы генома человека в ряд по размеру от самой большой слева до самой маленькой справа. Теперь максимально усилим увеличение микроскопа и сосредоточим внимание на самой большой хромосоме, которую мы исключительно ради удобства назовем первой. Все хромосомы имеют длинное и короткое плечо, разделенные перетяжкой *центромером*. На длинном плече хромосомы 1 рядом с центромером мы увидим многочисленные повторы из 120 букв (А, С, G и Т). Каждый повтор отделен участком случайно подобранных букв, за которым начинается новый повтор 120-буквенного текста. Всего таких повторов может быть около ста. Скорее всего, эти повторы как раз и являются остатками того самого первого *Слова*.

Данный повторяющийся «абзац» текста является маленьким геном и в то же время наиболее активным из всех генов человека. 120 букв текста копируются в небольшую молекулу, известную как 5S РНК. Эта молекула объединяется еще с несколькими белками и молекулами РНК, тщательно подогнанными друг под друга, в результате чего образуется *рибосома* – машина трансляции генов в белки, в том числе в те белки, которые осуществляют репликацию ДНК. Можно сказать, что белки – это средство копирования генов в новые гены, а гены – средство копирования белков в новые белки. Рецепты используются, чтобы приготовить пищу, а пища нужна для написания новых рецептов. Жизнь – это бесконечная череда преобразований двух типов химических соединений – белков и ДНК.

Белки воплощают в себе такие проявления жизни, как метаболизм, дыхание и поведение, а ДНК – наследственность, репликацию, размножение, пол – все, что биологи называют *гено-типом*. Одно не может существовать без другого. Точно так же, как в примере с яйцом и курицей. Что было первым, ДНК или белок? Вряд ли это была ДНК, поскольку ДНК совершенно беспомощна, пассивный кусок компьютерной программы, неспособной к катализу химических реакций. Но это и не белок, поскольку белки – чистая химия, неспособная к самовоспроизведению. Так же трудно себе представить, чтобы ДНК могла самопроизвольно породить белок, или наоборот. Этот вопрос так бы мог и остаться непостижимой загадкой, если бы *Слово* не оставило своего едва заметного следа на нити жизни – молекулы РНК. Как и в случае с яйцом и курицей, мы можем предположить, что яйцо все же было раньше, поскольку динозавры, предки птиц, уже откладывали яйца. Так и в споре между белком и РНК все больше свидетельств в пользу того, что РНК предшествовала белкам.

РНК – это та химическая субстанция, которая связывает между собой ДНК и белки. Сейчас РНК используется в клетке главным образом как промежуточное сообщение для трансляции кода ДНК в последовательность аминокислот в белке. Но все меньше остается сомнений, что именно РНК была предшественницей обоих – белка и ДНК.

Слово было РНК. Существует пять свидетельств того, что РНК появилась раньше белков и ДНК.

1. Даже теперь химические ингредиенты молекулы ДНК получают путем модификации ингредиентов молекулы РНК. Например, буква Т (тимин), относящаяся к ДНК, синтезируется из буквы U (урацила) – принадлежащей РНК.

2. Многие ферменты для активации требуют присутствия небольших молекул РНК.

3. Кроме того, РНК в отличие от ДНК и белков способна к самокопированию без чьего-либо участия. Добавьте только в среду необходимые ингредиенты, и процесс пойдет.

4. Если внимательно рассмотреть биохимическую активность клетки, то окажется, что все основополагающие и реликтовые процессы происходят с участием РНК. Это РНК-зависимые ферменты считывают информацию с ДНК, преобразуя ее в информационную РНК. Именно из РНК построены рибосомы, выполняющие трансляцию генетического кода в белок, при этом именно молекулы транспортных РНК вылавливают в цитоплазме аминокислоты и подносят их к месту сборки.

5. И наконец, РНК в отличие от ДНК выступает в качестве катализатора химических процессов, разрушающих или синтезирующих другие химические соединения, в том числе и саму РНК. РНК может вызывать собственное разрезание с последующим сшиванием свободных концов, а также катализировать удлинение собственной цепи.

Открытие этих примечательных свойств РНК, сделанное Томасом Сечем (Thomas Cech) и Сидни Альтманом (Sidney Altman), изменило наше представление об истоках жизни. Теперь наиболее вероятным кажется то, что самым первым геном была молекула РНК, объединяющая в себе свойства репликации и катализа, – *Слово*, потребляющее вещества из окружающей среды для копирования самого себя. Возможно, если синтезировать случайным образом молекулы РНК прямо в пробирке, можно получить соединение, которое по своим химическим свойствам будет соответствовать первоисточнику жизни. Примечательно, что молекулы РНК, отобранные в подобных экспериментах, всегда были весьма похожи по своему содержанию на текст гена 5S РНК, который находится вблизи центромера хромосомы 1.



В 1989 году за открытие свойств РНК Томас Сеч и Сидни Альтман были награждены Нобелевской премией.

Намного раньше первого динозавра, первой рыбы, первого червя, первого растения, первого гриба и первой бактерии на Земле царил мир РНК. Это было, вероятно, около 4 млрд лет тому назад. Нам неизвестно, как выглядел этот РНК-овый организм. Мы можем только предполагать, какой была химическая активность данного соединения, обеспечивающая его самовоспроизведение. Неизвестно, был ли прародитель у этого организма. Но мы можем быть уверены, что он был, поскольку на это указывают свойства современных молекул РНК (Gesteland R. E, Atkins J. E (eds). 1993. *The RNA world*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York).

У этого РНК-ового организма были большие проблемы. РНК – крайне нестабильная молекула, разрушающаяся в течение нескольких часов. Любое эволюционное усложнение такого организма было под вопросом, так как информация быстро терялась в силу стремительного накопления ошибок. Единственно возможным направлением эволюции было направление в сторону создания более устойчивой молекулы ДНК с развитием системы считывания РНК с ДНК. Такой системой считывания могла быть проторибосома. Считывание информации должно было быть достаточно быстрым, так как РНК быстро разрушалась, но при этом аккуратным. Одновременное считывание трех нуклеотидов за один шаг, видимо, было компромиссом для достижения необходимой скорости и точности. Поиск нужного триплета облегчался в случае маркирования этих нуклеотидов, а в качестве маркеров, распознаваемых проторибосомами, использовались аминокислоты. Значительно позже у проторибосомы появилась дополнительная ферментативная активность сшивания маркеров в новый полимер – белок. В результате триплет стал кодом, обеспечивающим трансляцию последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот. Образовался новый, более сложный организм, в котором генетическая информация сохранялась в ДНК, метаболическая активность обеспечивалась белками, а РНК стала играть роль моста между ними.

Имя нашего общего предка – Лука (Luca – Last Universal Common Ancestor, последний вселенский общий предок). Как он выглядел и где жил? Предположительно, он выглядел как бактерия и жил в теплых лужах, возможно, в горячих источниках или морских заливах. В последнее время Луке стали отводить более мрачное место жительства, когда стало известно, что глубинные подземные и подводные камни обсеменены миллиардами литотрофных (живущих за счет преобразования химических соединений) бактерий. Тогда Луку поселили глубоко под землей, поближе к вулканической лаве, где его пищей были сера, железо, водород и углерод. Даже сейчас то, что мы понимаем под биосферой, – лишь вершина айсберга. По расчетам ученых девять десятых всего органического углерода сосредоточено глубоко под землей в виде термофильных бактерий, ответственных за образование природного газа (Gold T. 1992. The deep, hot biosphere. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 89: 6045–6049; Gold T. 1997. An unexplored habitat for life in the universe? *American Scientist* 85: 408–411).

Впрочем, сейчас довольно сложно представить, как выглядели первые формы жизни на Земле. У большинства современных организмов гены передаются только от родителей к детям, но так было не всегда. Например, бактерии могут передавать генетический материал друг другу от клетки к клетке. Вполне возможно, что ранее горизонтальный перенос генов был еще более распространенным явлением, включая целенаправленный поиск и захват нужных генов организмами. В клетках древних организмов должно было быть много маленьких хромосом, по несколько генов в каждой, которые легко можно было потерять или передать. Исходя из этой гипотезы, Карл Воуз (Carl Woese) предложил рассматривать виды организмов как временные сообщества генов, нестабильные во времени. Гены, которые нашли свое прибежище в геноме человека, могли прийти к нам от разных видов. В таком случае бессмысленно искать единственного общего предка в далеком прошлом. Возможно, был не один Лука, а целое сообщество генетически разнородных организмов, свободно обменивавшихся друг с другом генами. Согласно Воузу, жизнь уходит к своим истокам многочисленными корнями, а не одним генеа-

логическим стволом (Woese C. 1998. The universal ancestor. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 95: 6854–6859).

Тот древний мир можно представить как коммуну, в которой гены принадлежали всему сообществу организмов. Но, скорее, реальному положению вещей соответствует теория эгоистичных генов, согласно которой гены находились в состоянии жесткой конкуренции по отношению друг к другу и в организмах образовывали лишь временные союзы. С течением времени наиболее удачные сочетания генов закреплялись, и индивидуальный эгоизм генов заменялся коллективным трудом. Впрочем, пока это только гипотезы.

Но даже если предков было много, мы можем продолжить наши размышления о том, где они жили и как выглядели. Были ли они похожи на современные термофильные бактерии? Благодаря ряду работ трех исследователей из Новой Зеландии, опубликованных в 1998 году, становится понятным то, что наши представления о примитивности бактерий не совсем верны. Бактерии, с их простым строением клетки без ядра и с одной циркулярной хромосомой, скорее всего, не лежат в основе генеалогического дерева жизни. Традиционно древо жизни связывают с термофильными бактериями, которые и сейчас встречаются в термальных источниках.



По-видимому, автор имеет в виду архебактерии – живые ископаемые, населяющие горячие источники и другие экстремальные места обитания, непригодные для иных форм жизни.

Возникновение многоклеточных организмов связывают с объединением древних бактерий в сложные ассоциации. Но были ли наши предки такими же экстремалами, тяготевшими к извергающимся вулканам и горячим источникам? Давайте представим обратный ход эволюции. Первые организмы не были похожи на бактерии и не жили в горячих источниках и глубоководных вулканических кратерах. Вероятно, они больше напоминали современных простейших одноклеточных животных вроде амёбы, с геномом, фрагментированным в маленькие линейные полиплоидные (несколько одинаковых копий) хромосомы. Полиплоидия была важна для первых организмов, поскольку их системы репликации были несовершенны и допускали ошибки при копировании ДНК. Именно из-за несовершенства и неустойчивости биохимических систем эти организмы, скорее всего, предпочитали холодный климат, а не горячие источники. Многие ученые, как, например, Патрик Фортепп (Patrick Forterre), полагают, что бактерии появились на Земле намного позже и принципиально отличаются от тех первых организмов, которые изобрели форму жизни, основанную на взаимодействии белков и ДНК. Действительно, если первоисточником жизни была РНК, то в организмах бактерий разнообразие молекул РНК сведено к минимуму, особенно у микроорганизмов, живущих в горячих источниках. Но зато именно в нашем организме можно найти многочисленные реликтовые формы РНК, унаследованные нами от Луки. Бактерии в этом плане гораздо более «продвинуты».

Реликтовые РНК, эти молекулярные ископаемые, широко представлены у многоклеточных организмов. Многие из них являются мельчайшими молекулами, появляющимися в результате сплайсинга информационных РНК или существующими сами по себе, без определенных функций. Выделено много классов этих молекул: направляющие РНК, сброшенные РНК, короткие РНК ядра, короткие ядрышковые РНК и самовырезающиеся нитроны. У бактерий ничего подобного нет. Гораздо проще предположить, что эти элементы были утрачены бактериями, чем то, что они были приобретены в ходе эволюции высшими организмами. (В биологии принято отдавать предпочтение более простым гипотезам, если нет явных свиде-

тельств в пользу более сложной гипотезы. Этот подход называется принципом бритвы Оккама (Occam's razor).



Принцип назван так по имени философа XIV века Уильяма Оккама (William Occam, 1285–1349), впервые сформулировавшего его.

Бактерии избавились от многочисленных РНК, поскольку они крайне нестабильны и склонны к мутациям, особенно в экстремальных условиях с высокими температурами и низкими значениями кислотности. Дальнейшая эволюция бактерий шла в направлении упрощения организма, способствовавшего ускорению процессов репликации и размножения, что чрезвычайно важно для успешной конкуренции в экониках их обитания. Но в клетках нашего организма реликтовые РНК (остатки уже давно не используемых механизмов, замененных более совершенными) все еще сохранились как напоминание о прежних формах жизни. В отличие от бактерий в эволюции многоклеточных организмов – грибов, растений и животных – тенденция к упрощению никогда не была доминирующей. Напротив, преимущество получали более сложные формы, обеспечивающие физико-химическую стабильность (гомеостаз) клеток, что и дало возможность сохраниться реликтовым молекулам РНК (Poole A. M., Jeffares D. C., Penny D. 1998. The path from the RNA world. *Journal of Molecular Evolution* 46: 1-17; Jeffares D. C., Poole A. M., Penny D. 1998. Relics from the RNA world. *Journal of Molecular Evolution* 46: 18–36).



За последние годы был достигнут значительный прогресс в изучении роли коротких молекул РНК, не кодирующих белки. Оказалось, что они играют чрезвычайно важную роль в регуляции биохимических процессов и экспрессии – (считывания) генов. Поэтому их нельзя считать реликтами.

Также оказалось неправдой то, что таких молекул РНК нет у бактерий. Их просто никто не искал, а когда стали искать, только в кишечной палочке нашли несколько сотен коротких регуляторных РНК (Hershberg R., Altuvia S., Margalit H. 2003. A survey of small RNA-encoding genes in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Research* 31:1813–1820).

Трехбуквенные слова генетического кода совершенно одинаковы у всех организмов. Так, CGA означает аргинин, а GCG – аланин у всех организмов: летучих мышей, жуков, водорослей и бактерий. Такой же код используется бактериями, ошибочно названными архебактериями, которые живут при температуре кипения воды в сернокислых вулканических источниках на дне Атлантического океана. Этот же код используют вирусы – мельчайшие бесклеточные живые организмы. Куда бы мы ни пошли в этом мире, каких бы ни взяли животных или растения, жука или одноклеточную амёбу, все живое на планете использует один и тот же генетический код. Жизнь едина и говорит на одном языке. (Все же существует некоторое незначительное варьирование кода – диалекты, присущие бактериям, многоклеточным и митохондриям.)



Теория о том, что архебактерии лежат в основе генеалогического дерева как современных эубактерий, так и многоклеточных,

по-прежнему рассматривается как основная. Хотя, безусловно, это были не те археобактерии, которые – сейчас живут в вулканических гейзерах. Обособленное положение археобактерий по отношению к другим организмам также не вызывает сомнений.

Все это означает, что появление жизни на Земле произошло лишь однажды, что может быть использовано верующими как хороший аргумент в пользу божественного происхождения мира. Конечно, можно предположить, что жизнь зародилась не на Земле, а была занесена из космоса на инопланетном космическом корабле. Возможно также, что жизнь зарождалась многократно и было много альтернативных форм жизни, но в конкурентной борьбе выжили лишь Лука и его потомки. Но до раскрытия в 1960 году генетического кода не было никаких прямых доказательств того, что мы и морская водоросль – родственники, у которых был общий предок. Единство жизни на нашей планете – это теперь экспериментально доказанный факт. Эразм Дарвин был прав, когда говорил, что «одна и только одна из нитей жизни была первоисточником всех остальных форм живых организмов на Земле».

Обобщим то, что мы узнали о геноме из этой главы:

- ✓ жизнь едина и произошла от общего предка;
- ✓ первые формы жизни были основаны на РНК;
- ✓ и бактерии, и животные являются потомками древней формы жизни, которая существенно отличалась как от нас с вами, так и от современных бактерий. Скорее всего, это были крупные одноклеточные полиплоидные организмы с множеством линейных хромосом.

Не найдено никаких окаменелостей первых форм жизни на Земле, существовавших 4 млрд лет тому назад. Сохранилась только огромная книга живой природы – геном. Гены в каждой мельчайшей клетке вашего тела – это прямые потомки первых репликационных систем доисторических организмов, дошедшие до наших дней после более чем 10 млрд копирований и сохранившие в себе цифровые сообщения о первых днях жизни. Если в нашем геноме мы можем найти ответ на вопрос о том, как зарождалась жизнь, то как много нам может поведать геном о не столь отдаленных событиях нашей истории в последние сотни миллионов лет. В наших руках история человечества, записанная в цифровом формате и удобная для чтения с помощью компьютера.



В последние годы появились новые подтверждения того, что в основе первых форм жизни лежала РНК. Недавно была опубликована гипотеза, согласно которой первыми организмами с ДНК были вирусы, и именно в результате заражения этими вирусами первых организмов совершенно независимо друг от друга возникли три ветви жизни: бактерии, археобактерии и эукариоты (Forterre P. 2006. Three RNA cells for ribosomal lineages and three DNA viruses to replicate their genomes: a hypothesis for the origin of cellular domain. /WAS 103: 3669–3674).

Хромосома 2

Душа



В истории науки случалось, что ошибочное положение на долгие годы становилось прописной истиной только потому, что никто не удосужился его проверить. До 1955 года все ученые были твердо убеждены в том, что геном человека состоит из 24 пар хромосом. Ошибка произошла в 1921 году, когда техасец Теофилус Пейнтер (Theophilus Painter) сделал препаративные срезы семенников двух афроамериканцев и одного белого, кастрированных по решению суда за «слабоумие и антиобщественное поведение», зафиксировал срезы в химических препаратах и микроскопировал. Пейнтер долго пытался подсчитать скучившиеся хромосомы в сперматоцитах несчастных мужчин и наконец решил, что их 24. «Я пришел к убеждению, что это число верно», – скажет он позже. Интересно, но другие ученые затем повторяли подсчеты, используя разные методы, и тоже сходились во мнении, что хромосом 24.

В течение 30 лет никто не осмелился опровергнуть этот «очевидный факт». Одна группа ученых прервала исследование клеток печени человека, поскольку им удалось насчитать только 23 пары хромосом в клетках. Другой ученый разработал метод разделения хромосом, но не стал оспаривать число 24. И только в 1955 году, когда индонезиец Джо-Хин Тью (Joe-Hin Tjio) переехал из Испании в Швецию, в лабораторию Альберта Левана (Albert Levan), ошибка была обнаружена. Тью и Леван, используя более современную технику, четко насчитали 23 пары хромосом. Не поверив самим себе, они взялись за фотографии, опубликованные в старых книгах по генетике человека, но и там насчитали только 23 пары. Воистину, нельзя найти более слепого человека, чем тот, который не хочет видеть! (Kottler M. J. 1974. From 48 to 46: cytological technique, preconception, and the counting of human chromosomes. *Bulletin of the History of Medicine*. 48: 465–502).

В самом деле, удивительно, что у человека не 24 пары хромосом. У шимпанзе 24 хромосомы, столько же у гориллы и орангутанга. Среди человекообразных обезьян мы – исключение. Наиболее неожиданное и очевидное отличие человека от человекообразных обезьян, которое можно увидеть под микроскопом, состоит в том, что у нас на одну хромосому меньше. Причина, и это сразу же было установлено, не в том, что одна из хромосом затерялась, а в том, что две обезьяньи хромосомы в человеческой клетке слились в одну. Хромосома 2, вторая по размеру в геноме человека, появилась в результате слияния двух средних хромосом обезьян. Это стало очевидным, когда сравнили чередование темных полосок на хромосоме 2 и на хромосомах обезьян.

В своем послании в Академию наук Ватикана 22 октября 1996 года Папа Иоанн Павел II (John-Paul II) писал, что между предковыми формами обезьян и современным человеком лежит «онтологический разрыв» – момент, когда Бог вселил душу в животного предка. Таким образом, католическая церковь нашла способ примириться с теорией эволюции. Вполне вероятно, что онтологический разрыв с животным миром произошел именно тогда, когда слились воедино две хромосомы обезьяны. Значит, гены души должны лежать где-то посередине хромосомы 2.

Тем не менее наш вид нельзя считать вершиной эволюции. У эволюции вообще нет вершин, и нет такого понятия, как эволюционный прогресс. Естественный отбор представляет собой непрерывный процесс изменения форм живых организмов для достижения оптимального соответствия с текущими физическими и биологическими условиями среды обитания. Бактерии, населяющие горловины черных курильщиков – подводных кратеров, извергающих едкие газы на дне Атлантического океана, прошли такой же путь эволюции от нашего общего предка Луки, как и банковский клерк, а возможно, и более длинный путь, учитывая несоизмеримо большую скорость размножения.

То, что данная книга посвящена геному человека, не означает, что это самый лучший геном. Хотя, безусловно, человек уникален в этом мире, поскольку у него в голове находится самый сложный компьютер на планете. Но сложность сама по себе не является целью эволюции. Все другие виды также уникальны. Тем не менее в этой главе я постараюсь объяснить, что является отличительной особенностью нашего вида от всех других. Хотя в истории эволюции жизни на Земле главе о возникновении безволосых обезьян в африканской саванне следовало бы отвести всего несколько строк, для нашего вида это событие имело чрезвычайно важное значение. Что же стало отправной точкой, откуда пошло развитие человека?

С точки зрения эволюции человек, безусловно, стал удачным решением. До этого не было ни одного крупного животного, столь плотно населившего Землю. Нас больше 6 млрд, что в сумме дает около 300 млн тонн живого веса. Конкурировать с нами по численности могут только одомашненные животные – коровы, куры и овцы, а также комменсалы: воробьи и крысы. Как с этим контрастирует число горных горилл, которых осталось не больше тысячи! Даже в те времена, когда человеческая цивилизация не разрушала среду их обитания, горных горилл было едва ли в десять раз больше.

Более того, наш вид проявил удивительные способности к заселению самых различных мест обитания. В условиях холода и жары, сухости и влажности, высокогорья и низин, вблизи моря и в глубине пустыни – всюду человек находил способ выжить. Из животных, расселившихся по всем континентам, кроме Антарктиды, можно назвать только скопу (*Pandion haliaetus*), сипуху (*Tyto alba*) и розовую крачку (*Sterna dougallii*), да и то эти птицы привязаны лишь к строго определенным местам обитания. Конечно, такой ошеломительный успех таит в себе опасность экологической катастрофы, которая может произойти довольно скоро. Согласитесь, для самого успешного вида мы довольно пессимистичны.

Следует заметить, что нашему успеху предшествовала череда неудач и поражений. Большинство человекообразных обезьян исчезли с лица Земли 15 млн лет тому назад, уступив место другим, более приспособленным обезьянам. Еще до этого, 45 млн лет назад, наш отряд приматов почти полностью был вытеснен со всех мест обитания более успешными грызунами. Предки всех млекопитающих, первые синапсидные тетраподы, 200 млн лет назад проиграли в состязании с динозаврами. 360 млн лет назад кистеперые рыбы проиграли в сражении с лучистыми рыбами, а еще раньше, 500 млн лет назад, в кембрийский период, первые хордовые не выдержали конкуренции с членистоногими, сохранив лишь тупиковую ветвь иглокожих. Мы добились успеха не по воле судьбы, а вопреки ей.

Спустя 4 млрд лет после возникновения Луки появилась новая форма жизни, которую Ричард Давкинс (Richard Dawkins) назвал машиной выживания, – крупные организмы, наделенные телами, состоящими из большого числа клеток. Они намного успешнее справлялись с разворотом физико-химических процессов в сторону меньшей энтропии и с репликацией собственных генов. Возникновению этих существ предшествовал длительный период проб и ошибок, процесс, называемый естественным отбором. Триллионы новых тел были построены, опробованы и допущены к продолжению потомства, если они соответствовали все ужесточающимся критериям выживания. На первых этапах конкуренты старались выработать наиболее эффективные биохимические пути метаболизма: лучшим организмом был тот, который наи-

более быстро и с наименьшими затратами энергии преобразовывал химические соединения окружающей среды в ДНК и белки. Эта фаза продолжалась примерно 3 млрд лет, в течение которых жизнь на Земле представляла собой бесконечную борьбу за выживание между разнообразными амебоподобными существами. Три миллиарда лет одноклеточные существа жили, рождаясь и умирая день за днем. Казалось бы, достаточно, чтобы реализовать все варианты развития.

Но эволюция на этом не завершилась. Примерно миллиард лет назад довольно неожиданно возник мир принципиально новых многоклеточных организмов. По меркам геологических эпох этот всплеск разнообразия, называемый кембрийским взрывом, произошел стремительно, в течение всего 10–20 млн лет. Возникло огромное количество организмов разных форм и размеров: снующие трилобиты длиной до полуметра, слизкие черви еще большей длины, огромные фестончатые водоросли. Одноклеточные организмы все еще преобладали, но крупные и бесконечно разнообразные многоклеточные «машины выживания» осваивали все новые и новые ниши. В эволюции многоклеточных наметилась стабильная тенденция к усложнению. Хотя в истории Земли было много примеров регресса, в частности, связанного с бомбардированием планеты крупными метеоритами, искоряющими на какое-то время наиболее развитые организмы, в целом животный мир более поздних эпох отличался тем, что предковые формы имели более сложное строение тела. Особенно явно тенденция к усложнению просматривается в эволюции мозга. Мозг становился сложнее и больше на протяжении всех геологических эпох. У животных кайнозоя, с наименьшим мозгом, показатели все же превосходили рекордные показатели мезозоя, но средний размер мозга в мезозое был значительно больше, чем у палеозойских образцов. Эгоистичные гены для удовлетворения своих амбиций нашли способ построения такого тела, которое не только могло выдерживать неблагоприятное воздействие окружающей среды, но и целесообразно действовать. Теперь если над генами нависнет угроза замерзания в зимнюю пургу, они смогут рассчитывать на то, что созданное ими тело совершит какой-то разумный поступок, например мигрирует на юг или построит укрытие.

От нашего бездыханного прошлого миллиарды лет назад перенесемся в не столь отдаленные дни – на 10 млн лет назад. Уже намного позже того, как своего расцвета достигли насекомые, рыбы, динозавры и птицы, на Земле появились существа с самым большим мозгом (относительно массы тела) – человекообразные обезьяны. Доподлинно известно, что в это время по крайней мере два вида человекообразных обезьян обитали в Африке. Хотя не исключено, что их было больше. Одним из этих видов была предковая форма гориллы, а другой вид являлся общим предком шимпанзе и нас с вами. Предок гориллы поселился на высокогорных склонах центральноафриканских вулканов, изолировав себя от остальных человекообразных обезьян. В течение последующих 5 млн лет произошло разделение другого вида обезьян на шимпанзе и людей. Это стало известно, потому что данные события запечатлены в нашем геноме.

Еще в 1950 году великий анатом Дж. З. Янг (J. Z. Yang) мог сомневаться в том, произошли люди от человекообразных обезьян или это была совершенно иная ветвь эволюции приматов, отделившаяся от общего ствола уже 60 млн лет назад. Он не соглашался с другими учеными, которые полагали, что орангутанг ближе всего стоит к людям (Yang J. Z. 1950. *The life of vertebrates*. Oxford University Press, Oxford). Зато теперь мы абсолютно убеждены не только в том, что результатом последнего пересечения с обезьянами был наш общий предок именно с шимпанзе, но мы также знаем, что это разветвление произошло 5–10 млн лет назад. Поскольку мутации в генах происходят с определенной постоянной частотой, сравнивая гены, мы можем точно определить, как давно разделились два вида. Во всех исследованных генах, белках и нитронах наблюдаются большие отличия между гориллой и шимпанзе, чем между шимпанзе и человеком. Эти исследования проводили методом гибридизации, суть которого состоит в том, что чем больше общего между образцами ДНК, тем при большей температуре происходит диссоциация ДНК в растворе.

Впрочем, откалибровать молекулярные часы таким образом, чтобы они показывали точную дату эволюционного события, весьма сложно. Поскольку человекообразные обезьяны живут долго и к размножению приступают уже в зрелом возрасте, их молекулярные часы тикают довольно медленно. (Мутации, передаваемые поколениям, накапливаются только во время размножения при образовании яйцеклеток и сперматозоидов.) Нет четкой формулы, по которой можно было проводить калибровку частоты мутаций исходя из продолжительности жизни. Более того, следует признать, что в разных генах ход часов отличается. Одни гены спешат и указывают на то, что пути развития человека и шимпанзе разошлись уже давно, другие, например гены митохондрий, свидетельствуют о тесном родстве наших видов. Поэтому время появления людей указывается в пределах от 5 до 10 млн лет (Arnason U., Gullberg A., Janke A. 1998. Molecular timing of primate divergences as estimated by two non-primate calibration points. *Journal of Molecular Evolution* 47: 718–727).



Уже после написания этой книги в Кении были обнаружены наиболее древние останки предков человека, датируемые 7 млн лет, что подтверждает расчетные данные, полученные в результате сравнения геномов человека и шимпанзе.

Если не считать слияния двух хромосом в хромосому 2, остальные различия в геномах шимпанзе и человека весьма незначительны. А в хромосоме 13 вообще не было найдено никаких отличий. Если навскидку взять любой «абзац» в геноме шимпанзе и сравнить его с соответствующим «абзацем» в геноме человека, мы найдем лишь несколько отличных «букв», в среднем одну на 100 знаков, т. е. на 99 % мы неотличимы от шимпанзе. При этом сходство с гориллой как человека, так и шимпанзе составляет только 97 %. Другими словами, мы вместе ушли от гориллы, но шли разными путями.

Но как это возможно? Ведь отличие человека от шимпанзе огромно. Шимпанзе покрыт волосами, имеет другое строение черепа и всего тела, другие конечности, не обладает речью. Трудно найти хоть что-то в шимпанзе, что было бы на 99 % таким же, как у нас. Но так ли это? По сравнению с чем? Если взять пластилиновые модели мышей и вылепить из одной шимпанзе, а из другой человека, то придется вносить одни и те же изменения. Шимпанзе и человек будут еще более подобными, если отправной точкой считать амебу. В обоих случаях мы имеем тридцать два зуба, пять пальцев на каждой из четырех конечностей, два глаза и одну печень. В обоих случаях есть волосяной покров, сухая кожа, позвоночник и три маленькие косточки в среднем ухе. По отношению к амебе или, лучше, оплодотворенной яйцеклетке, человек и шимпанзе действительно подобны на 99 %. Нет ни одной косточки в теле шимпанзе, которой не было бы у человека. Нет ни одного химического соединения в мозге шимпанзе, которого не было бы в мозге человека. Иммунная, пищеварительная, кровеносная, лимфатическая и нервная системы построены у нас однотипно. Даже ядра мозга у нас совершенно одинаковы. Что касается строения мозга, то это был последний рубеж обороны противников теории происхождения человека от обезьяны. Викторианский анатом сэр Ричард Оуэн (Richard Owen) утверждал, что уникальным образованием в основании мозга человека является гиппокамп, который отсутствует у обезьян, и именно он являетсяместилищем души и свидетельством божественного происхождения. Он не нашел гиппокамп в свежепрепарированных мозгах горилл, привезенных из Конго путешественником Полем дю Шэллу (Paul du Chaillu). Незамедлительно последовало опровержение Томаса Хаксли (Thomas Huxley). «Нет, у обезьян его нет», – упирался Оуэн. «Да нет же, есть», – настаивал Хаксли. Короче говоря, «дело о гиппокампе» дошло в 1861 году до бранной перепалки в викторианской Англии и нашло отраже-

ние в сатирическом издании *Punch* (Петрушка) и в новелле Чарльза Кингсли (Charles Kingsley) *The water babies* (Дети воды). Спор давно вышел за пределы анатомии. Хаксли говорил: «Я не ставлю своей целью загнать человеческое достоинство ниже собственной подошвы и не думаю, что это произойдет, если признать, что у человекообразных обезьян тоже есть гиппокамп. Но мне хочется вымести поганой метлой человеческое тщеславие» (Huxley T. H. 1863/1901. *Man's place in nature and other anthropological essays*, p. 153. Macmillan, London). В отношении гиппокампа Хаксли был прав.

Таким образом, между нами и нашим общим предком с шимпанзе, проживавшим когда-то в Африке, не более 300 000 поколений. Если вы возьмете за руку свою маму, а она возьмет свою, и так далее в глубь поколений, то получится живая цепь людей протяженностью от Нью-Йорка до Вашингтона, в конце которой будет стоять «недостающее звено» – наш общий предок с шимпанзе. Пять миллионов лет – это большой промежуток времени, но эволюция измеряет время не в годах, а в поколениях. Бактерии потребуется всего 25 лет, чтобы получить столько же поколений.

Как выглядело это «недостающее звено»? Выстроив в ряд найденные окаменелости предков современного человека, ученые вплотную подошли к ответу на этот вопрос. Наиболее близко к развилке дорог находится, видимо, маленький получеловек-полуобезьяна ардипитек (*Ardipithecus*), скелет которого датируется 4 млн лет. Хотя некоторые ученые считают ардипитека «недостающим звеном», скорее всего, это не так. Уж слишком его тазовые кости приспособлены к прямохождению. Довольно трудно предположить, что, происходя от гориллы, в процессе эволюции ардипитек достиг такого совершенства, которое затем вновь было утрачено у шимпанзе. Окаменелости «недостающего звена» должны быть на пару миллионов лет моложе. Но исходя из того, как выглядит ардипитек, можно представить внешний вид «недостающего звена». Мозг у него был меньше, чем у современного шимпанзе. Он проворно мог передвигаться как на двух, так и на четырех ногах. Его рацион напоминал рацион шимпанзе: в основном фрукты и стебли растений. Самцы должны были быть крупнее самок. Нам, людям, очень трудно не полагать, что наш общий предок с обезьяной больше походил на шимпанзе, чем на нас. Возможно, шимпанзе опротестовали бы такой подход, тем не менее факты свидетельствуют о том, что действительно наш вид претерпел значительно более существенные изменения.

Как и все другие человекообразные обезьяны, «недостающее звено» было лесным животным, имеющим дом где-то в ветвях плиоценового леса. Но в какой-то момент времени популяция была разделена пополам. Мы можем это предположить, поскольку именно разделение популяций служит отправной точкой видообразования. Каждая дочерняя субпопуляция постепенно приобретает все новые и новые морфологические и генетические черты. Линией раздела могли стать горы, или широкая река (так, река Конго отделяет шимпанзе от их разновидности – бонобо), или как раз в это время образовавшийся рифтовый разлом земной коры, в результате которого отделилась восточноафриканская популяция обезьян, оказавшаяся отрезанной от тропических лесов в засушливой саванне. Французский палеонтолог Ив Копен (Yves Coppens) в шутку назвал это событие «историей восточного побережья». По другой версии популяция разделилась на южную – шимпанзе, и североафриканскую, а линией раздела стала пустыня Сахара. Можно также предположить, что наводнение или прорыв Гибралтара отделили популяцию обезьян на средиземноморском острове, где им пришлось научиться бродить вдоль берега в поисках рыбы и моллюсков. Теорий много, но пока нет четкого доказательства достоверности ни одной из них.

Каким бы ни был механизм изоляции, мы можем предположить, что наши предки составляли небольшую изолированную группу, тогда как предки шимпанзе были преобладающей расой. Мы можем это предположить, поскольку, судя по данным популяционной генетики, известно, что наш вид «прошел сквозь горлышко бутылки», т. е. в недавней истории наших

предков был момент, когда популяция находилась на грани вымирания из-за малочисленности особей. В истории шимпанзе такого момента не было. Поэтому случайное варьирование генома в популяции шимпанзе намного больше, чем варьирование у разных рас людей (Rogers A., Jorde R. B. 1995. Genetic evidence and modern human origins. *Human Biology* 67: 1-36).

Давайте предположим, что эта маленькая группа особей сохранилась на острове. Изоляция балансирующей на грани исчезновения группы привела к близкородственному скрещиванию, что в свою очередь вызвало эффект генетического дрейфа. (Этот эффект проявляется в том, что в малых популяциях частота возникновения и накопления мутаций существенно возрастает.) Именно в такой ограниченной популяции могла закрепиться мутация слияния двух хромосом. Эта мутация привела теперь уже к генетической изоляции вида, поскольку здоровое потомство не могло родиться от двух родителей с разным числом хромосом. Эта граница уже никогда не могла быть преодолена, даже после слияния островной популяции с материковой. Межпопуляционные гибриды должны были быть бесплодными. (По этическим соображениям эксперименты по скрещиванию шимпанзе и человека никогда не проводились, но появление потомства действительно маловероятно.)

Параллельно происходили другие существенные изменения в анатомии предков человека. Скелет изменился таким образом, что стало возможным прямохождение на двух ногах, которое в большей степени подходило для перемещения на значительное расстояние по открытой равнинной местности. Напротив, способ передвижения обезьян больше подходит для оседлого образа жизни в лесу или на холмистой местности. Стала также изменяться кожа. Волосной покров сокращался, и появилось обильное потоотделение в жаркую погоду, что совершенно не свойственно другим человекообразным обезьянам. Эти изменения вместе с сохранившейся шапкой волос на макушке и системой возвратно-теплообменных вен на голове говорят о том, что наши предки больше уже не жили в тени и туманах экваториального леса, а ходили прямо под палящим экваториальным солнцем (Boaz N. T. 1997. *Eco homo*. Basic Books, New York).

Можно дальше обсуждать изменения в экологии, которые привели к таким разительным отличиям в строении скелета, но основной вывод мы можем сделать уже сейчас: наши предки были изолированы в довольно сухой, равнинной местности, покрытой травой. Эта среда обитания нашла наших предков, а не они ее. Примерно в то время, когда произошло разделение предков человека и шимпанзе, действительно, во многих областях Африки джунгли сменила саванна. Чуть позже, примерно 3,6 млн лет назад, произошло извержение вулкана Садиман, который находится на территории современной Танзании. На свежевыпавшем пепле четко отпечатались следы трех гоминидов лаэтоли, которые куда-то шли с юга на север по своим делам. Впереди шла наиболее крупная особь, средняя особь отставала всего на шаг, а чуть левее семенила маленькая особь. На полпути они остановились и посмотрели на запад, а затем продолжили свой путь. Окаменевшие следы рассказали небольшую историю о наших вероятных предках, людях лаэтоли, которые уже в те времена уверенно передвигались прямо на двух ногах.

Но до сих пор нам известно очень мало. Были люди лаэтоли мужчиной, женщиной и ребенком или мужчиной и двумя женщинами? Чем они питались? Где жили? Восточная Африка становилась все более сухой по мере того, как в рифтовые долины переставал поступать влажный воздух с запада. Вряд ли люди пришли сюда в поисках менее дождливого климата. Напротив, нам необходима вода. Наше свойство обильно потеть на жаре, адаптация пищеварительного тракта к перевариванию разнообразной пищи, в том числе и рыбы, и даже наше стремление к отдыху на морском или речном берегу и умение плавать говорят о том, что для наших предков всегда предпочтительнее был влажный климат. Окаменевшие останки наших предков следует искать у берегов древних рек и озер.

В какой-то момент древние люди превратились в хищников. Несколько новых видов людей появились уже после того, как лаетоли оставили свои следы на пепле. Одним из широко известных видов являлись австралопитеки. Возможно, они были потомками лаетоли, но точно не нашими предками. Это была травоядная ветвь гоминидов. Генетика мало может рассказать о них, поскольку они вымерли, не оставив потомков. Сведения об австралопитеках были получены в результате изучения их окаменелых останков. Этим занимались семья Лики (Leakey), Дональд Йохансон (Donald Johanson) и другие антропологи. Если не считать огромных челюстей, австралопитеки были мелкими созданиями. Они были меньше и глупее, чем шимпанзе, но ходили прямо на двух ногах. Их огромные челюсти имели мощную мускулатуру. Они постоянно что-то жевали, вероятно, траву и другую грубую растительность и поэтому утратили клыки, которые мешали жевать жесткую пищу из стороны в сторону. В какой-то момент они исчезли, примерно около миллиона лет назад. Вполне возможно, что их съели предки современного человека.

Наши непосредственные предки были более крупными существами – примерно такого же роста, как современные люди, или даже чуть выше. Об этом свидетельствует известная находка мальчика из Нариокотоме, обнаруженная Аланом Уолкером (Alan Walker) и Ричардом Лики (Richard Leakey) и датированная 1,6 млн лет (Walker A., Shipman P. 1996. *The wisdom of bones*. Phoenix, London). В это время предки людей уже используют каменные орудия в качестве замены утраченным клыкам. Они удивительно приспособлены для того, чтобы убивать и поедать незащитных австралопитеков. В мире животных следует опасаться двояродных братьев. Львы убивают леопардов, волки убивают койотов. Наши головастые разбойники были вооружены каменным оружием и ходили на охоту группами. Небольшое преимущество в борьбе за существование наставило наших предков на путь, который привел их к ошеломительному эволюционному успеху. С этих пор мозг становится все больше и больше. Один любознательный математик подсчитал, что каждые 100 000 лет мозг увеличивался на 150 млн нервных клеток – один из примеров бесполезной статистики, которыми изобилуют проспекты для туристов. Большой мозг, мясной рацион, медленное развитие с длинным детством. (Даже во взрослом возрасте у людей стали сохраняться черты, присущие детям: голая кожа без волосяного покрова, уменьшенные челюсти и высокий лоб.) Все эти признаки развивались параллельно. Без мяса требующий протеинов большой мозг становился слишком дорогой роскошью.

Если бы не произошло уменьшения челюстей, мозгу бы не хватило места в голове. Без увеличения продолжительности детства не доставало бы времени для учения, в процессе которого нужно было заполнить большой мозг необходимыми знаниями.

Локомотивом процесса эволюции являлись половые предпочтения. Помимо изменения размеров мозга происходили существенные изменения во внешнем виде наших предков. Так, заметно сокращалось отличие в росте между мужчинами и женщинами. Если у шимпанзе и австралопитеков самцы были в 1,5 раза больше самок, у современных людей эта разница в росте значительно меньше. Факт постепенного увеличения размеров самок у предков людей мало обсуждался исследователями. А ведь это свидетельствует о смене половых отношений в популяции. Вместо беспорядочных половых связей без образования прочных семейных уз у шимпанзе и полигамных гаремов у горилл появились более длительные семейные объединения с тенденцией к моногамии. Выравнивание половой диспропорции в росте определенно свидетельствует об этом. В популяциях, где половые связи устанавливаются на длительное время, особое влияние на отбор индивидуумов для продолжения рода оказывают взаимные предпочтения самцов и самок. Если в полигамных семьях определяющим было количество половых связей, то в моногамной семье на первое место выходит качество партнера. Половые предпочтения, способствующие плодовитости семьи, закреплялись в наследственности. Так, предпочтение самцами молодых самок было целесообразным, поскольку у молодой самки впереди более длинный репродуктивный период и самец сможет оставить более многочисленное потом-

ство. Собственно, выбор определялся не возрастом самки, а тем, как она выглядит. Поэтому самки с сохранившимися ювенильными (детскими) чертами имели больше шансов на успех у самцов. К таким чертам относится высокий выпуклый лоб, как у новорожденного. Но увеличение размеров лба также связано с увеличением объема мозга. Поэтому половые предпочтения и развитие способности мышления вполне могли идти рука об руку.

Развитие моногамных отношений в семье вело к разделению труда между мужчиной и женщиной. У людей сложились уникальные партнерские отношения между полами, которых нет ни у каких других видов. У мужчин, оставивших женщин для сбора корней и плодов, появилось время разогнать адреналин по жилам в небезопасном предприятии – охоте на крупных животных. Мясом затем они делились с женщинами, благодаря чему те получали богатую протеинами еду, не прерывая заботы о детях. Именно в результате такого разделения труда древние предки людей смогли выжить в засушливых районах Африки, одинаково успешно потребляя как растительную, так и животную пищу. Поскольку охотиться начала только мужская часть популяции, переход на мясную пищу не привел к повороту эволюции наших предков на путь узкого приспособления к хищничеству, как это случилось, например, с большими кошками.

Половое разделение труда способствовало дальнейшему усложнению и развитию общественных отношений. Благодаря тому что пища справедливо делилась между всеми членами группы, появилась возможность трудовой специализации уже на уровне отдельных особей. Именно появление специалистов, в совершенстве владеющих определенным видом занятий, стало причиной эволюционного успеха нашего вида, поскольку дало возможность развиваться технологиям. На протяжении всей последующей истории человека специализация возрастала и продолжает усиливаться в наши дни (Ridley M. 1996. *The origins of virtue*. Viking, London).

И вновь разные эволюционные изменения в человеке оказывали взаимное влияние друг на друга. Большой мозг требует богатой белками пищи (это не значит, что вегетарианцы деградируют, поскольку в наши дни достаточно белков можно получить, потребляя бобовые, но наши предки были весьма ограничены в выборе рациона).

Потребление богатой белком пищи способствует развитию общества, но развитие общества требует дальнейшего развития мозга (нужно было научиться считать, иначе общество погубили бы бездельники). Разделение труда между полами ведет к моногамии, поскольку семья теперь становится также экономической единицей общества. Переход к моногамии усиливает выбраковку индивидуумов по половым предпочтениям, что ускоряет и направляет эволюцию вида. И так вверх по спирали от стимула к стимулу, от обезьяноподобных животных к человеку. Этот карточный домик теории эволюции человека был построен на весьма ограниченных научных фактах. И все же у нас есть повод надеяться, что дальнейшие открытия подтвердят нашу теорию. Окаменелые остатки очень мало могут рассказать нам о социальном поведении наших далеких предков. Они для этого слишком сухи и немногословны. Гораздо больше можно почерпнуть из записей в нашем геноме. На уровне генов естественный отбор выражается в изменении последовательности нуклеотидов в ДНК или аминокислот в соответствующих белках. Изменения генов происходят постоянно, неся на себе отпечаток событий, управляющих эволюцией на протяжении 4 млрд лет. Если мы только научимся извлекать информацию из генома, он расскажет нам больше и объективнее о нашей истории, чем папирусные свитки и берестяные грамоты.

Около двух процентов генома человека таят в себе сведения о том, как шла эволюция людей после отделения их от общего предка с шимпанзе. Осталось немного: оцифровать всю последовательность нуклеотидов генома человека на компьютере, сделать то же самое с усредненным геномом шимпанзе, отделить активные гены от бессмысленных последовательностей нуклеотидов, провести сравнительный анализ двух геномов ген за геном и связать найденные отличия с факторами, воздействовавшими на эволюцию наших предков в раннем плейстоцене.

Те гены, которые не изменились, отвечают за основные биохимические реакции и общее развитие организма. Вероятно, что отличия будут обнаружены в генах индивидуального развития под управлением гормонов. Произошли некоторые изменения в последовательности нуклеотидов, что заставило увеличиться и изогнуться стопу, а пальцы на руках сделаться более ловкими.

Сейчас даже трудно представить, каким образом можно будет перейти от расшифровки отдельных генов к пониманию того, как они управляют всем организмом. Генетика развития организма до сих пор находится в зачаточном состоянии, хотя то, что именно гены управляют этим процессом, не вызывает сомнения. Различие между человеком и шимпанзе – это генетическое различие и ничего больше. Даже если учесть, что в развитии человека немаловажным фактором является воспитание и культурно-социальные отношения, следует признать, что в основе отличия нашего вида от всех других лежит генетика. Предположим, что ядро яйцеклетки шимпанзе будет внедрено в лишённую ядра яйцеклетку человека и помещено в матку, а рождённый ребёнок будет воспитываться в обычной семье, станет ли он человеком? Думаю, даже не нужно проводить такой крайне неэтичный эксперимент, чтобы прийти к выводу о том, что ребёнок все равно останется обезьяной. Пусть он унаследует цитоплазму и митохондрии человека, будет взращён человеческой плацентой и станет развиваться в человеческом обществе – ничто из этого не сможет изменить программы развития обезьяны.

Хорошей аналогией может послужить проявление фотографии. Предположим, что мы сфотографировали шимпанзе. Положили пленку в проявитель на требуемое время. Неважно, какая фирма выпускала проявитель и каков его химический состав. Если он работает, то на фотографии появится шимпанзе, но никак не человек. Снимок – это гены яйцеклетки, а все остальное – лишь проявитель. Чтобы из яйцеклетки развился организм, нужны соответствующие условия и питание. Но то, каким будет организм, зависит только от информации, записанной в его генах.

Что касается поведения, то тут, безусловно, немаловажное значение оказывает воспитание. Детеныш шимпанзе в обществе представителей другого вида будет так же социально ущербен, как и Тарзан, выросший в обезьяньей стае. Как Тарзан не научился говорить, так и обезьяна, выросшая среди людей, никогда не научится субординации в обезьяньей стае, технике общения с представителями своего вида, строительству гнезд в ветвях деревьев или ловле термитов с помощью палочки. Для выработки правильного поведения одних генов недостаточно, по крайней мере у таких высокоразвитых животных, как обезьяны.

Тем не менее в формировании поведения особи также участвуют гены. Если трудно представить, как изменения в двух процентах генома могли привести к столь значительным отличиям внешнего вида человека и обезьян, то еще более трудно понять, как изменения в последовательности нуклеотидов смогли настолько существенно изменить быт и поведение нашего обезьяноподобного предка. Выше я подробно рассказывал, как изменялась система половых отношений – от беспорядочных половых связей у шимпанзе и полигамии горилл до моногамных семейных отношений у предков людей. Из этого можно сделать вывод о том, что для каждого вида характерно свое строго определенное поведение, которое нельзя объяснить только воспитанием. Но как группа генов со своим генетическим кодом может изменить образ жизни с полигамного на моногамный? У меня по этому поводу нет ни малейшей идеи, и все же я не сомневаюсь в том, что гены ответственны как за анатомию, так и, хотя бы частично, за поведение организмов.

Хромосома 3

История открытий



В 1902 году в свои 45 лет Арчибальд Гаррод (Archibald Garrod) уже считался столпом английской медицины. Он был сыном выдающегося посвященного в рыцари ученого сэра Альфреда Баринга Гаррода (Alfred Baring Garrod), чей труд о подагре, болезни, поражавшей высшие слои общества, считался триумфом медицины. Яркая и стремительная карьера самого Арчибальда неотвратимо вела его к рыцарству после получения им в Оксфорде высочайшего звания королевского профессора медицины (за медицинскую работу на Мальте во время Первой мировой войны) вслед за великим Уильямом Ослером (William Osier).



Уильям Ослер (1849–1919) – канадский врач, которого еще при жизни называли иконой современной медицины.

С 1905 года работал в Оксфорде.

Мы можем легко представить себе этого человека, не так ли? Баловень судьбы, надменный и чопорный аристократ эпохи короля Эдуарда, занимающийся наукой, жесткий накрахмаленный воротник которого и сжатые в ниточку губы дополняют облик человека с консервативными взглядами и убеждениями. Каким неверным может быть первое мнение о человеке! В 1902 году Арчибальда Гаррода осенила неожиданная догадка, которая могла прийти лишь человеку, намного опередившему свое время. Что двигало Гарродом, случайность или гений, когда почти неосознанно он прикоснулся к ответу на величайшую загадку: что представляет собой ген. Действительно, столь неожиданно четким оказалось его понимание гена, что должны были пройти годы даже после его смерти, чтобы появился кто-либо способный понять смысл сказанного Гарродом: «ген – это пропись приготовления одного химического соединения». Более того, Гаррод даже обнаружил один из генов.

Работая в госпитале Святого Варфоломея на Грейт Ормонд-стрит в Лондоне, Гаррод столкнулся с несколькими пациентами, страдающими редким, но неопасным заболеванием – алкаптонурией. Помимо ряда других неприятных симптомов, таких как артрит, для больных был характерен красноватый или чернильно-черный цвет мочи и ушной серы, который они приобретали через определенное время пребывания на воздухе в зависимости от принимаемой пищи. В 1901 году Гаррод обратил внимание на одну семью, в которой двое из пяти детей страдали алкаптонурией. Это наводило на мысль, что проблема связана именно с семьей. Он обнаружил, что родители детей были двоюродными братом и сестрой. Тогда Гаррод изучил семейные истории других пациентов. Оказалось, что в восьми из семнадцати случаев алкаптонурии родители пациентов состояли друг с другом в том или ином родстве. Но болезнь не просто передавалась от родителей к детям. У людей, страдающих алкаптонурией, рождались нормальные дети, но болезнь могла проявиться в следующем поколении. К счастью, Гаррод следил за последними достижениями в биологии. Его друг Уильям Батесон (William Bateson)

был одним из тех, кого пленили лишь два года назад обнаруженные в архивах и переизданные труды Грегора Менделя (Gregor Mendel). Батесон как раз писал научную работу, с тем чтобы популяризировать вновь обретенную теорию менделизма о рецессивах— признаках, проявляющихся в одном поколении, скрытых в следующем и вновь возникающих в третьем поколении при близкородственном скрещивании. Он даже сохранил ботаническую терминологию Менделя, назвав эти признаки химическими мутациями.



До этих пор под мутациями понимали только изменения во внешнем виде растений.

Идеи Менделя заинтересовали Гаррода. Вполне вероятно, думал он, что болезнь наследуется от обоих родителей и проявляется из-за того, что в организме не хватает какого-то вещества. Будучи хорошим специалистом не только в генетике, но и в химии, он знал, что потемнение мочи и ушной серы связано с присутствием в них гомогентизиновой кислоты. Эта кислота синтезируется в организме любого человека, но быстро разрушается и выводится. Гаррод предположил, что причиной накопления гомогентизиновой кислоты может быть то, что перестает работать катализатор, участвующий в ее разрушении. Гаррод знал, что катализаторами биохимических реакций выступают ферменты, представляющие собой белки. Следовательно, наследуемый признак (ген) связан с отсутствием всего одного соединения. У больных людей этот ген производит дефектный белок. Но если из двух генов дефективным является только один, болезнь не проявляется, так как одного полноценного гена оказывается вполне достаточно, чтобы компенсировать дисфункцию другого.

Так появилась теория Гаррода о «врожденных ошибках метаболизма», из которой следует гораздо более фундаментальное предположение о том, что гены кодируют катализаторы химических реакций по принципу «один ген – один белок». Гаррод писал: «Врожденные ошибки метаболизма происходят в результате сбоя на одном из этапов в цепи химических реакций, вызванного отсутствием или дисфункцией определенного фермента». Поскольку ферменты – это белки, можно сказать, что именно в белках заложена «химическая индивидуальность особи». Книга Гаррода, изданная в 1909 году, тщательно рецензировалась и была положительно воспринята, но все рецензенты упустили самое важное в этой работе. Они хвалили автора за выяснение причины редкого заболевания, но никто из них не обратил внимания на фундаментальное значение открытия. Теория Гаррода оставалась незамеченной в течение последующих 35 лет, пока не была вновь открыта. К тому времени появилось много новых подтверждающих ее фактов и теорий наследственности, а Гаррод уже десять лет как был мертв (Bearn A. G., Miller E. D. 1979. Archibald Garrod and the development of the concept of inborn errors of metabolism. *Bulletin of the History of Medicine* 53: 315–328; Childs B. 1970. Sir Archibald Garrod's conception of chemical individuality: a modern appreciation. *New England Journal of Medicine* 282: 71–77; Garrod A. 1909. *Inborn errors of metabolism*. Oxford University Press, Oxford).

Теперь нам известно, что основное назначение генов состоит в сохранении рецептов синтеза белков. Именно белки выполняют почти все химические, структурные и регуляторные функции организма. Они продуцируют энергию, борются с инфекцией, переваривают пищу, образуют волосы, переносят кислород и пр. Абсолютно все белки появились потому, что в организме есть гены, в каждом из которых закодирована структура определенного белка. Но обратное утверждение будет неверным. Есть гены, которые не кодируют белки, например гены рибосомальных РНК, лежащие на хромосоме 1. Но даже эти гены нужны для того, чтобы создавать другие белки. Предположение Гаррода совершенно верно: от своих родителей мы насле-

дуют огромный список рецептов по приготовлению разных белков или по созданию устройств, необходимых для синтеза белков, и ничего больше.

Современники Гаррода упустили основную мысль его учения, но по крайней мере воздали должное его таланту. К сожалению, этого нельзя сказать о человеке, чьи идеи он наследовал, – Грегоре Менделе. Даже трудно представить себе, насколько разными были миры Гаррода и Менделя.

Мендель родился в 1822 году в маленькой деревушке Хайнцендорф (Heinzendorf), теперь Хинеице (Hynčice), в Северной Моравии и крещен по рождению Иоанном. Его отец Антон арендовал небольшой участок земли у помещика, на которой трудился от зари до зари. Когда Иоанну было 16 лет и он с отличием учился в средней школе г. Троппау (Troppau), произошло несчастье. Здоровье его отца было окончательно подорвано, когда его придавило упавшее дерево. Антону пришлось продать ферму своему зятю, чтобы дать возможность сыну окончить школу и поступить в университет Олмюце (Olmiitz). Но денег катастрофически не хватало. Чтобы получить образование, Иоанну пришлось стать монахом ордена Августинцев, взяв себе имя брат Грегор. Он без труда окончил теологический колледж в Брюнне (Briinn), теперь Брно, и стал приходским священником. Этот уровень был не для пытливого ума юноши. Мендель пытался поступить в Венский университет, но провалился на экзаменах.

Менделю пришлось вернуться в Брюнн тридцатиоднолетним неудачником, годящимся только для монастырской жизни. Но ему легко давалась математика, он прекрасно играл в шахматы, не был чужд увлечению искусством и обладал добрым и веселым нравом. Кроме того, он, как и его отец, был очень хорошим садовником, умел прививать и разводить фруктовые деревья. Корни его таланта исходили из крестьянского опыта и многовековой практики. Законы наследственности были впервые постигнуты и использованы на практике не учеными, а древними неграмотными людьми, научившимися выводить сорта растений и породы животных. Но эти знания никогда не были систематизированы. Отдавая должное народным знаниям, Мендель писал: «Никогда ранее селекционерам не доводилось развить свое мастерство до такой степени, чтобы уметь просчитать все доступное разнообразие форм или вычислять вероятность появления той или иной формы». После этих слов, с которыми Мендель обращался к аудитории, слушатели обычно засыпали.

Итак, отец Мендель, достигнув тридцатичетырехлетнего возраста, начинает серию экспериментов с горохом в монастырском саду, которые продолжались на протяжении восьми лет, в течение которых было высажено 30 000 саженцев разных растений (только в 1860 году – 6 000 опытных растений). Результаты эксперимента с большим опозданием изменили научный мир. Но сам Мендель понимал, что он получил. Результаты были опубликованы им в *Verhandlungen des naturforschenden Vereins Briinn* (Труды Общества естествоиспытателей города Брюнна) – журнала, который со временем занял место на полках всех ведущих библиотек. Признание к Менделю не приходило, и он постепенно утратил интерес к работе в саду, став аббатом Брюнна – добрым, заботливым, но, может, не очень набожным священником. (Во всяком случае в его трудах доброкачественной пище отведено больше места, чем Богу.) Его последние годы были посвящены затяжной позиционной войне за отмену нового налога, взимаемого правительством с монастырей. Мендель был последним аббатом, платившим этот налог. Если бы спросили умирающего Менделя, чем он прославился в жизни, пожалуй, он упомянул бы только Леоса Яначека (Leos Janáček) – талантливого девятнадцатилетнего юношу из церковного хора, которого он вывел в главные хормейстеры Брюнна.

В своих экспериментах в церковном саду Мендель скрещивал разновидности гороха. Но его занятие нельзя назвать любительской игрой в науку. Это был масштабный, системный и хорошо продуманный эксперимент. Мендель отобрал для скрещивания растения с семью парами изменчивых признаков (*фенотипом*). Он скрещивал растения с гладкими и морщинистыми, а также с зелеными и желтыми горошинами. Другие пары отличались стручками:

гладкие и морщинистые, зеленые и желтые, с серыми и белыми покровными волосками. Учитывалась также морфология растений: с боковыми и концевыми цветками, с длинным и укороченным стеблем. Впрочем, какое количество разных признаков он опробовал, мы не знаем. Это лишь те из них, данные по которым были опубликованы. Все перечисленные признаки не только поддаются селекции, но каждый из них кодируется единственным геном. Наверное, это не случайно. Мендель отобрал именно те признаки из многих, которые соответствовали ожидаемым результатам. Во всех случаях гибридные растения выглядели как одна из родительских форм. Казалось, что альтернативный признак исчез. Но это было не так. Мендель позволил гибридным растениям самоопылиться, и, как предполагалось, утраченный признак растения-дедушки вновь проявился в первоначальной форме у четверти внуков. Он считает и пересчитывает: 19 959 растений второго поколения, в которых доминантный признак соотносится с рецессивным в пропорции 14 949 растений к 5 010, или 2,98:1. Только в следующем столетии сэр Рональд Фишер (Ronald Fisher) с удивлением заметит, насколько это соотношение близко к 3:1. Следует помнить, что Мендель был талантливым математиком, поэтому еще до начала экспериментов он предполагал получить именно такое соотношение (Mendel G. 1865. *Versuche liber Pflanzen-Hybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Briinn* 4: 3-47).

Мендель как одержимый хватается за разные растения – фуксия, кукуруза и др. И всюду он находит одну и ту же пропорцию. Он понимает, что обнаружил фундаментальный закон наследственности: признаки не смешиваются друг с другом. За признаками лежат какие-то жесткие неделимые субъединицы, которые и определяют наследственность. Тут ничто не напоминает смешивание жидкостей, никакого кровосмешения. Напротив, это больше напоминает калейдоскоп, в котором случайным образом перемещаются твердые неделимые частицы. Рассуждая ретроспективно, до этой идеи можно было додуматься давно. Как иначе можно было объяснить факт, что в одной семье дети могут быть как с карими, так и с голубыми глазами?

Дарвин, который сформулировал свою теорию, основываясь на идее наследственности путем кровосмешения, тем не менее, пару раз приходит к мысли о независимости признаков. «Недавно я поразмыслил, – пишет он Хаксли в 1857 году, – и мне пришла мысль, что размножение путем оплодотворения скорее можно представить как соединение, а не как слияние признаков двух индивидуумов... Иначе невозможно понять, как из скрещенных форм вновь образуется такое же разнообразие признаков, какое было у их предков» (цит. по кн.: Fisher R. A. 1930. *The genetic theory of natural selection*. Oxford University Press, Oxford). Этот вопрос заметно волновал Дарвина. Только недавно его теория подверглась серьезной критике со стороны шотландского профессора Флиминга Дженкина (Fleeming Jenkin). Дженкин на неопровержимых фактах показал, что естественный отбор и наследственность на основе кровосмешения несовместимы. Если в основе наследственности лежат смешиваемые жидкости, то теория Дарвина не будет работать, поскольку любые новые прогрессивные изменения в организме просто растворятся в следующих поколениях. Для подтверждения своих доводов Дженкин привел пример белого человека, который поселился на тропическом острове и пытается превратить аборигенов в европейцев, обзаведясь множеством жен. Кровь белого человека очень скоро сойдет на нет, и это произойдет в ближайших поколениях. В глубине души Дарвин понимал, что Дженкин прав, и даже вспыльчивый Томас Генри Хаксли (Thomas Henry Huxley) пасовал перед аргументацией Дженкина. Но Дарвин так же был убежден в том, что его теория верна. Ему бы почитать Менделя, и дважды два сложились бы вместе.



Описанный пример растворения признака в результате многочисленных скрещиваний носителя признака с теми, у кого его нет,

называется «парадоксом Дженкина». В полной мере разрешить парадокс Дженкина не удалось не только Дарвину, но и современным генетикам.

Многие вещи кажутся элементарными в ретроспективе, но необходимо вмешательство гения, чтобы простое стало очевидным. Менделю удалось понять, что кажущееся растворение признака в следующем поколении связано с тем, что каждый признак определяется не одной, а двумя субъединицами наследственности. В начале XIX века Джон Дальтон (John Dalton) доказал, что вода представляет собой миллиарды неделимых частиц – атомов, и выиграл спор с приверженцами теории непрерывности. И вот теперь Мендель доказал атомную природу биологии: в основе наследственности лежит сочетание неделимых субъединиц. У этих субъединиц на заре генетики было много названий: факторы, геммулы, пластидулы, пангены, биофоры, ай-ди и иданты. Но со временем закрепилось название *ген*.

В течение четырех лет, начиная с 1866 года, Мендель слал свои работы с новыми результатами в Мюнхен профессору ботаники Карлу-Вильгельму Негели (Karl-Wilhelm Nageli). Со все нарастающей дерзостью он пытался привлечь его внимание к важности своих открытий. Но все четыре года Негели не мог понять сути. Он отвечал вежливо, но несколько свысока, потом посоветовал проверить полученные соотношения на других растениях, например ястребинке (*Hieracium*). Он не мог дать более вредного совета, если бы даже очень захотел. Ястребинка – это апомиктическое растение, т. е. для образования плода требуется опыление, но в действительности пыльца не прорастает, и скрещивания не происходит. Естественно, у Менделя получились странные результаты. Поупражнявшись впустую с ястребинкой, Мендель забросил эти опыты и принялся за пчел. Было бы интересно, если бы ему в те годы удалось постичь их сложно переплетенную гаплоидно-диплоидную генетику.

Тем временем Негели публикует свой огромный трактат о наследственности. Безусловно, о работах Менделя в нем не было ни слова. Но что примечательно, Негели приводит свой удивительный пример наследственности, но вновь не может понять сути даже собственного примера. Негели знает, что если скрестить ангорскую кошку с кошкой любой другой породы, то у котят и в помине не будет ангорской шерстинки, но этот признак вновь проявит себя у некоторых котят следующего поколения. Трудно найти еще лучшее подтверждение теории Менделя о рецессивах.

В жизни Менделя был еще момент, когда он находился в шаге от признания. Чарльз Дарвин, который всегда столь пристально всматривался в новые идеи, высказанные в трудах других ученых, имел у себя и даже рекомендовал друзьям книгу В. О. Фоке (W. O. Focke), в которой ссылки на работы Менделя приводились 14 раз, но сам не удосужился заглянуть в эти труды. Видимо, Менделю так было определено судьбой, чтобы мир вновь открыл его только в 1900 году, много лет спустя после его смерти и смерти Дарвина. Это произошло почти одновременно в разных местах. Сразу три ученых-ботаника – Хуго де Ври (Hugo de Vries), Карл Коррен (Carl Corren) и Эрих фон Чермак (Erich von

Tschermak) – повторили в своих лабораториях эксперименты Менделя на разных растениях, а затем обнаружили архивные публикации.

Менделизм ворвался в биологию неожиданно. Научный мир к тому времени сжился с теорией плавной и непрерывной эволюции. Жесткие и неделимые субъединицы наследственности с ног на голову переворачивали эти представления. По Дарвину эволюция была не чем иным, как постепенным накоплением в результате естественного отбора незначительных случайных изменений. Если гены – это жесткие неделимые атомы, перепрыгивающие незамеченными через поколения, как же они могут постепенно изменяться и отсеиваться? Но с появлением новых данных в начале XX века триумф менделизма над дарвинизмом становился все более очевидным. Уильям Батесон выразил мнение многих о том, что только корпускулярная природа наследственности может разрешить многие противоречия теории естественного отбора. Вообще Батесон был скандально известной личностью, славившейся своей удивитель-

ной непоследовательностью и эгоцентризмом. Он свято верил в то, что эволюция происходит большими скачками от одной формы к другой без каких-либо переходных форм. Экцентричной теории дискретности эволюции он посвятил свою книгу, вышедшую в 1894 году, после чего стал постоянным объектом нападок ортодоксальных дарвинистов. Слегка удивленный неожиданной находкой, он с распростертыми руками принял работы Менделя и первым перевел их на английский язык. «В теории Менделя нет ничего, что противоречило бы кардинальной доктрине возникновения видов, – писал Батесон, претендуя на роль апостола Нового Завета. – В то же время, результаты последних исследований со всей очевидностью показывают необходимость извлечь теорию естественного отбора от некоторых ее неестественных атрибутов... Нельзя не признать, что возведение естественного отбора в абсолют зиждется на ряде постулатов, сформулированных в работах самого Дарвина, но я абсолютно уверен, что если бы работы Менделя попали в его руки, он бы сам немедленно переписал эти постулаты» (Bateson W. 1909. *Mendel Vs principles of heredity*. Cambridge University Press, Cambridge).

Но именно потому, что наиболее ярким проповедником идей Менделя стал Батесон, европейские научные круги встретили теорию с большой настороженностью. В Великобритании непримиримая борьба между менделистами и приверженцами биометрии продолжалась еще 20 лет. Вскоре спор, как обычно, перекинулся в США, причем, там противоположные взгляды никогда не достигали такой диаметральнойности. В 1903 году американский генетик Уолтер Суттон (Walter Sutton) сообщил, что хромосомы ведут себя в точности, как наследственные факторы Менделя: в паре хромосом всегда одна наследуется от отца, а другая – от матери. Томас Хант Морган (Thomas Hunt Morgan), отец американской генетики, сразу же стал новоявленным менделистом. В результате Батесон, который терпеть не мог Моргана, быстро переметнулся в другой лагерь и возглавил борьбу с теорией хромосом. Как много в истории науки решают личные отношения между людьми. Батесон вскоре подвергся обструкции, а Морган стал основоположником великолепной школы генетиков и увековечил свое имя в единице измерения расстояния между генами на хромосоме – сантиморгана. В Великобритании война продолжалась до тех пор, пока в 1918 году свету не явился великий математический ум Рональда Фишера (Ronald Fisher), которому удалось примирить дарвинизм с менделизмом, ведь в действительности Мендель не опровергал, а убедительно доказывал теорию Дарвина.

Впрочем, все еще имелись разногласия по поводу мутаций. Дарвин основой эволюции считает изменчивость, а Мендель – стабильные и неделимые атомы наследственности. Если гены – это атомы биологии, то представление о том, что они могут меняться, выглядело таким же еретическим, как алхимия. Перелом произошел, когда первую индуцируемую мутацию удалось получить человеку настолько противоположному Гарроду и Менделю, что это даже трудно себе представить. Рядом с почтенным доктором времен короля Эдуарда и монахом Святого Августина нам приходится поставить скандального и непоседливого Германа Джо Мюллера (Hermann Joe Muller). Как и многие блестящие, талантливые еврейские ученые, бежавшие из Германии в Америку в 1930-х годах, Мюллер пересекал в это же время Атлантический океан, только в другом направлении. Рожденный в Нью-Йорке сын хозяина мелкого магазина, торгующего металлическими деталями, он поступил на факультет генетики Колумбийского университета, но разошелся во взглядах со своим наставником, Морганом, и в 1920 году перевелся в Техасский университет. Ходили слухи о том, что причиной ссоры с блистательным Мюллером был антисемитизм Моргана. Но, скорее, всему виной стал несдержанный характер самого Мюллера. Всю свою жизнь он с кем-то дрался. В 1932 году, после того как от него ушла жена, а сотрудники стырили (по его словам) его открытие, Мюллер пытается покончить с собой, а потом плюет на все и уезжает из Техаса в Европу.

Величайшая заслуга Мюллера, получившего Нобелевскую премию, состоит в открытии мутагенеза. Здесь уместно упомянуть об Эрнесте Резерфорде (Ernest Rutherford), который несколькими годами ранее открыл превращения атомов и доказал, что термин «атом», что по-

гречески означает неделимый, по сути своей неправильный. В 1926 году Мюллер спросил себя: «А действительно ли мутации настолько уникальные биологические процессы, что являются совершенно не управляемыми и не контролируемыми, как еще совсем недавно думали о превращениях химических атомов?».

В следующем году он нашел ответ на свой вопрос. Облучая фруктовых мушек рентгеновскими лучами, Мюллер вызвал у них серию мутаций, проявившихся в следующем поколении в виде всевозможных деформаций. «Мутации, – писал он, – оказались совсем не такими уж недоступными богами, творящими свои проказы из недоступной цитадели в глубине цитоплазмы». Так же, как и атомы, частицы Менделя должны иметь свою внутреннюю структуру, которую можно изменить с помощью рентгеновских лучей. Они все равно оставались генами после мутации, но уже другими генами.

Искусственно вызванные мутации подстегнули современную генетику. Используя методику Мюллера с рентгеновским облучением, в 1940 году Джордж Бидл (George Beadle) и Эдвард Татум (Edward Tatum) создали мутантный вариант хлебной плесени *Neurospora*. Затем они доказали, что мутант утратил способность синтезировать некоторые соединения потому, что у него не доставало функциональных версий некоторых ферментов. Они сформулировали закон, который сразу же получил известность и используется с некоторыми поправками до сих пор: *один ген – один белок*. Это стало речитативом генетиков всего мира: *один ген, один белок*. В данном законе воплотилась старая догадка Гаррода с уточнениями современной биохимии. Три года спустя настало время замечательного открытия Линуса Полинга (Linus Pauling). Он установил причину ужасной формы анемии, от которой страдали главным образом африканцы. При этой анемии эритроциты крови изгибались в виде серпа. Происходило это из-за мутации в гене, кодирующем гемоглобин. Болезнь вела себя в точном соответствии с законом Менделя. Это было убедительное доказательство того, что гены представляют собой рецепты белков. Мутация вызывает изменение рецепта, из-за чего меняется сам белок.

А что же в это время делает Мюллер? Ему не до науки. В 1932 году его захватывают идеи социализма и евгеники – селекции человека. Он верит, что, планомерно скрещивая людей, можно добиться того, чтобы рождались только гении, такие как Маркс и Ленин (в последующих своих книгах Мюллер благоразумно заменил прообразы гениев на Линкольна и Декартеса). Идеи социализма и евгеники влекут его через Атлантический океан в Европу. Он приезжает в Берлин за несколько месяцев до прихода к власти Гитлера. Скоро он станет свидетелем ужасной сцены разгрома нацистами лаборатории его шефа Оскара Фогта (Oscar Vogt), осмелившегося приютить у себя еврея.

Мюллер едет дальше на восток, в Ленинград, в лабораторию Николая Вавилова, как раз перед тем как великий антименделист Трофим Лысенко, обласканный Сталиным, начинает гонения генетиков-менделистов, отказывающихся принять его собственную сумасбродную теорию о том, что пшеницу, как русскую душу, нужно не выводить селекцией, а воспитанием подгонять к соответствию с требованиями нового режима. Тех, кто не соглашался поддерживать этот бред, не просто преследовали, а расстреливали. В тюрьме умирает Вавилов. Все еще не теряющий надежду Мюллер шлет Сталину копию своей книги о евгенике, но, узнав, что к его теории вожь народов не благосклонен, вовремя успевает уехать из СССР. Он отправляется в Испанию, чтобы принять участие в гражданской войне в составе интернациональной бригады, где заведует банком донорской крови. Оттуда Мюллер перебирается в Эдинбург. Злой рок преследует его. В столицу Шотландии Мюллер приезжает как раз перед началом Второй мировой войны. Он понимает, что темный зимний Эдинбург, где в лаборатории приходится ходить в перчатках, – не лучшее место для научной деятельности. В отчаянии он хочет вернуться в США, но в Америке не очень-то хотят видеть скандального и неуживчивого социалиста с подозрительными взглядами, к тому же жившего в Советском Союзе. Наконец,

университет Индианы предоставляет ему должность, а всего через год он получает Нобелевскую премию за открытие мутагенеза.

Но сами гены продолжали оставаться непостижимой загадочной тайной. Ученые ломали голову над тем, каким образом в гене может быть записана структура белка. Многие полагали, что генами могут быть только другие белки. Казалось, в клетке больше нет ничего, достаточно сложного для выполнения такой функции. Ах да, в хромосомах есть еще одно довольно незатейливое вещество – нуклеиновая кислота, называемая ДНК. Впервые ДНК выделил из пропитанной гноем повязки раненного солдата в немецком городе Тюбингене (Tubingen) в 1869 году шведский доктор Фридрих Мишер (Friedrich Miescher). Уже тогда Мишер предположил, что ДНК может быть ключом к разгадке наследственности. В 1892 году в своем письме дяде он высказывает удивительно пророческие мысли о том, что именно ДНК может передавать наследуемую информацию «так же, как слова в языках всего мира создаются из 24–30 букв алфавита». Но ДНК состоит всего из четырех нуклеотидов. Как такое монотонное соединение может хранить в себе информацию о сложном белке? (Цитата Мишера приводится в книге Bodmer W., McKie R. 1994. *The book of man*. Little, Brown, London.)

Но на сцену уже вышли люди, которым предстояло отгадать великую загадку природы. В бытность Мюллера в университете Индианы в Блумингтоне (Bloomington) в его лаборатории появляется одаренный девятнадцатилетний бакалавр Джеймс Уотсон (James Watson). Вскоре он становится учеником иммигранта из Италии Сальвадора Люриа (Salvador Luria). (Не удивительно, что Уотсон не ужился с Мюллером.) Уотсон все больше склоняется к мысли о том, что гены состоят из ДНК, а не из белков. В поиске доказательств он едет в Данию, затем, разочаровавшись в коллегах, переезжает в 1951 году в Кембридж. Судьба столкнула его в Кавендишской лаборатории с такой же яркой личностью, как он сам, – Френсисом Криком (Francis Crick), который также был увлечен идеей наследственности посредством ДНК.



Кавендишская лаборатория – известная физическая лаборатория Кембриджа, названная в честь основавшего ее физика Генри Кавендиша (Henry Cavendish, 1731–1810). Кроме Уотсона и Крика в этой лаборатории работали в разные годы выдающиеся физики Э. Резерфорд и академик П.П. Капица.

Карьеру Крика нельзя назвать быстрой и яркой. В свои тридцать пять он еще не получил статус PhD (PhD соответствует кандидату наук – *примеч. ред.*). Немецкие бомбы разрушили лабораторию в Лондоне, где он должен был заниматься измерением вязкости теплой воды под давлением. Крик не очень расстроился из-за того, что его карьера в физике зашла в тупик. Его и раньше манила к себе биология, поэтому он быстро нашел себе работу в Кембридже, где его темой стало измерение вязкости цитоплазмы клеток. Кроме того, он занимался кристаллографией в Кавендише. Но у Крика не хватало ни терпения для того, чтобы успешно развивать свои научные идеи, ни должной исполнительности для того, чтобы развивать чужие. Его постоянные насмешки над окружающими, пренебрежение к собственной карьере в сочетании с самоуверенностью и привычкой давать советы другим раздражали коллег по Кавендишу. Но Крик и сам был не в восторге от научной направленности лаборатории, сконцентрировавшейся исключительно на белках. Он был уверен, что поиск идет не в том направлении. Тайна генов скрывается не в белках, а в ДНК. Соблазненный идеями Уотсона, он забросил собственные исследования и сосредоточился на изучении молекулы ДНК. Так появился великий дуэт двух дружески соперничающих талантов: молодого амбициозного американца, знающего немного

биологию, и ярко мыслящего, но несобранного тридцатипятилетнего британца, разбирающегося в физике. Соединение двух противоположностей вызвало экзотермическую реакцию.

Уже через несколько месяцев, собрав воедино свои и ранее полученные другими, но не обработанные данные, два ученых подошли вплотную к величайшему открытию во всей истории человечества – расшифровке структуры ДНК. Даже у Архимеда, выскочившего из ванны, не было большего повода хвалиться своим открытием, чем у Уотсона и Крика, праздновавших 28 февраля 1953 года свою победу в небольшом пабе «Орел» (Eagle). «Мы открыли секрет жизни», – все не мог прийти в себя Уотсон, опасаясь, что где-то была допущена ошибка.

Но ошибки не было. Все оказалось чрезвычайно просто: ДНК содержит в себе код, записанный вдоль всей ее молекулы – элегантно вытянутой двойной спирали, которая может быть сколь угодно длинной. Код копируется благодаря химическому родству между составляющими химическими соединениями – буквами кода. Комбинации букв представляют собой текст прописи молекулы белка, записанный пока неизвестным кодом. Ошеломляющей была простота и изящность структуры ДНК. Позже Ричард Давкинс (Richard Dawkins) писал: «Что действительно было революционным в эре молекулярной биологии, наступившей после открытия Уотсона и Крика, – это то, что код жизни был записан в цифровой форме, до невероятного похожей на код компьютерной программы».

Через месяц после того как была опубликована структура ДНК Уотсона и Крика, в один день британская экспедиция покорила Эверест и на трон взошла новая королева Англии. Если не считать небольшой заметки в *News Chronicle*, журналисты оставили незамеченным открытие двойной спирали ДНК. Но сегодня ученые рассматривают это событие как величайшее открытие столетия, если не тысячелетия.

Открытию ДНК предшествовали долгие годы разочарований и поражений. Код генов, с помощью которого записывается информация о наследственности, упрямо не сдавался. Но теперь Уотсон и Крик утверждали, что открытие сделано поразительно легко, – немного рабочих версий, хорошее знание физики и научное вдохновение. Взлом кода прошел блестяще. Стало очевидным, что код генов – это комбинация четырех букв А, С, G и Т. Комбинации этих букв переводятся в текст другого алфавита, состоящего из 20 букв – аминокислот, являющихся составными субъединицами белков. Но как, где и каким способом?

Лучшие идеи рождались в голове Крика, включая идею об «адаптивной молекуле» – то, что сейчас мы называем РНК. Хотя не было никаких экспериментальных предпосылок, Крик пришел к выводу о том, что такая молекула должна быть. Так и произошло. Но у Крика была еще одна идея, которую называют «лучшей из всех ложных идей». Крик придумал код для шифрования структуры белка, который был значительно более элегантен, чем код матушки Природы. Идея была в следующем. Предположим, что единицей кода является слово из трех символов – *кодон*. (Мысль о том, что в слове должно быть не меньше трех букв, была очевидной. Сочетание четырех букв по две буквы в слове дают только 16 возможных комбинаций, чего недостаточно для кодирования 20 аминокислот.) Теперь допустим, что между словами нет ни пробелов, ни знаков препинания. Исключим из кода все слова, которые могут быть неверно интерпретированы, если чтение кода начать не с той позиции. Хорошую аналогию придумал Брайан Хейс (Brian Hayes) – возьмем все трехбуквенные слова, которые можно записать по-английски буквами А, S, E и T: ass, ate, eat, sat, see, set, tat, tea и tee. Теперь удалим слова, которые могут быть ошибочно прочитаны, если чтение начать не с той буквы. Например, представим себе текст, записанный с помощью этих слов без пробелов и знаков препинания. Возьмем случайные восемь символов в середине текста: «ateateat». Поскольку нам неизвестно, с какой буквы начинается текст, мы его можем прочитать по-разному: «a tea tea t», «at eat eat» или «ate ate at». Таким образом, из трех слов «tea», «eat» и «ate» в нашем словаре должно остаться только одно, чтобы избежать ложного прочтения.

Крик проделал те же манипуляции с буквами А, С, G и Т. Он сразу же удалил из словаря AAA, CCC, GGG и TTT. Затем он сгруппировал оставшиеся 60 слов таким образом, чтобы каждая группа содержала слова из тех же трех букв, следующих друг за другом в том же порядке. Например, слова АСТ, СТА и ТАС объединены в группу, поскольку в них С всегда стоит после А, А – после Т, а Т – после С. В другой группе мы имеем слова АТС, ТСА и САТ. Если вы проделаете то же самое, то получите ровно 20 групп – столько же, сколько разных аминокислот используется в белках! Казалось, это не могло быть простым совпадением. По Крику только одно слово из группы кодировало аминокислоту, а остальные слова должны были быть под запретом в генетическом коде.

Напрасно Крик призывал не относиться слишком серьезно к его версии генетического кода: «Наши предположения и догадки относительно генетического кода, который нам предстоит разгадать, настолько шатки и умозрительны, что мы не можем на них полагаться. Мы взяли их за основу просто потому, что, базируясь на простых и допустимых с точки зрения физики постулатах, нам удалось получить магическое число 20». Ведь открытая на тот момент структура двойной спирали ДНК сама по себе не предоставляла никаких свидетельств относительно генетического кода. Но ликование ученых не прекращалось. Через пять лет уже никто не сомневался в верности кода Крика.

Однако время теорий стремительно уходило. На смену им шел эксперимент. В 1961 году Маршал Ниренберг (Marshall Nirenberg) и Джон Мэтхай (Johan Matthaei) расшифровали одно «слово» генетического кода. Для этого они просто синтезировали молекулу РНК, состоящую только из буквы U (урацил – эквивалент тимина (буквы Т) в молекуле ДНК). Затем синтезированные молекулы были помещены в суспензию рибосом и активированных аминокислот. Система заработала, выдав на-гора белковый полимер, состоящий из одной аминокислоты – фенилаланина. Первое слово кода было взломано: UUU означает фенилаланин. Это открытие похоронило лишней знаков препинания код Крика. Если бы Крик был прав, генетикам никогда не пришлось бы столкнуться с мутацией «сдвига рамки считывания», когда потеря одного нуклеотида в середине гена превращает в мусор весь последующий код. Впрочем, версия кода, которую предпочла Природа, хотя и не столь элегантна, но более устойчива к мутациям замены одного нуклеотида на другой, поскольку одна и та же аминокислота может кодироваться несколькими кодонами (Hayes B. 1998. The invention of the genetic code. *American Scientist* 86: 6-14).

К 1965 году уже весь код был известен, и началась эра современной генетики. Вершины, которые с таким трудом покоряли генетики 1960-х, в 1990-х годах стали рутиной. И вот, в 1995 году наука вернулась к давно уже умершим пациентам Арчибалда Гаррода с их чернеющей мочой. Теперь наука уже точно могла сказать, в каком месте и в какой хромосоме происходит грамматическая ошибка кода, ведущая к алкаптонурии. История этой болезни оказалась в сжатом виде историей генетики XX столетия. Напомним, алкапто-нурия – это очень редкое и неопасное заболевание, легко устранимое, если придерживаться определенной диеты. Именно поэтому болезнь оставалась неинтересной для врачей и науки. В 1995 году два испанских ученых, подталкиваемые главным образом значимостью болезни в плане истории генетики, взялись за раскрытие тайны. В экспериментах с плесневым грибом *Aspergillus* им удалось получить мутант, который накапливал пурпурный пигмент при наличии в среде фенилаланина – гомогентизиновую кислоту. Как и предполагал Гаррод, у мутанта была нефункциональная версия фермента гомогентизатдегидрогеназы. Разрезав геном грибка на кусочки с помощью специальных ферментов, ученые установили фрагменты ДНК, которые делали мутант отличным от исходной культуры. В конце концов им удалось отыскать интересующий ген в геноме грибка. Воспользовавшись последовательностью нуклеотидов гена, ученые провели поиск среди известных последовательностей нуклеотидов генома человека в надежде найти что-то похожее. Удача им улыбнулась. На длинном плече хромосомы 3 находился «абзац»

ДНК, последовательность букв в котором на 52 % совпадала с последовательностью букв в гене грибка. Выделив этот ген у больных алкапто-нурией и сравнив его с соответствующим геном здоровых людей, ученые обнаружили отличие в одну «букву» либо в 60-й, либо в 90-й позиции от начала гена. С потерей одной «буквы» из-за сдвига рамки считывания теряется смысл всего последующего текста гена. Синтезируемый белок становится нефункциональным и не может выполнять свою работу (Scazzocchio C. 1997. Alkaptonuria: from humans to moulds and back. *Trends in Genetics* 13: 125–127; Fernandez-Canon J. M., Penalva M. A. 1995. Homogentisate dioxygenase gene cloned in *Aspergillus*. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences of the USA* 92: 9132–9136).

Это пример «скучного» гена, выполняющего «скучную» биохимическую работу в организме человека, поломка которого ведет к «скучной» болезни. В нем нет ничего удивительного или уникального, например тайных связей с интеллектом человека или гомосексуальными наклонностями. Он ничего не расскажет нам о происхождении человека. Он не проявляет своего эгоистичного характера, как некоторые другие гены. Он не нарушает законов Менделя и не может убивать или калечить. У всех живых существ на планете этот ген делает одну и ту же работу. Он есть даже у пекарских дрожжей и выполняет те же функции, что и у человека. Тем не менее ген гомогентизатдегидрогеназы заслужил упоминания в истории генетики за ту роль, которую он сыграл в понимании законов наследственности. Даже этот унылый маленький ген символизирует красоту и совершенство законов природы, сформулированных когда-то Грегором Менделем, являясь их материальным воплощением в микроскопической спирально завитой двуцепочечной молекуле из четырех букв, лежащей в основе всего живого на Земле.

Хромосома 4

Злой рок



Откройте любой каталог генома человека, и вместо списка потенциалов и возможностей человека вы увидите длинный перечень заболеваний со сложными трудно запоминающимися названиями, которые состоят из двух-трех имен центральноевропейских врачей. Один ген вызывает болезнь Нимана-Пика, а другой – синдром Волфа-Хиршхорна, еще множество генов являются причинами заболеваний, имеющих причудливые названия. Создается впечатление, что гены – это возбудители болезней. «Открыт ген психического заболевания», «Ген ранней дистонии», «Выделен ген рака почек», «Установлена связь аутизма с геном переноса серотонина», «Новый ген болезни Альцгеймера», «Генетика маниакального поведения» – обычные заголовки печатных и Интернет-изданий.

Давать генам названия болезней – это такая же нелепая идея, как называть органы человека присущими им заболеваниями: печень у человека для цирроза, сердце – для инфаркта, мозг – для безумия. Каталожные названия генов указывают не на глубину наших знаний, а на меру нашего незнания того, как работает геном. Действительно, все, что нам известно о работе большинства генов, – это то, какая болезнь у человека разовьется, если данный ген перестанет работать. Это ведет к появлению убийственно неверных сентенций в публикациях, отражающих ход мысли не только в головах широкой публики, но и врачей: «У больного X обнаружен ген Вольфа-Хиршхорна». Не верно. У всех у нас есть ген Вольфа-Хиршхорна. Как иронично это не звучит, его нет только у людей, страдающих синдромом Вольфа-Хиршхорна. Болезнь как раз является результатом полного отсутствия этого гена в хромосомах больного. Только благодаря тому что этот ген работает, все остальные люди не страдают данным синдромом. Причиной заболеваний являются мутации в генах, а не сами гены.

Синдром Вольфа-Хиршхорна – это редкое и очень тяжелое заболевание. Данный ген настолько необходим организму, что его отсутствие приводит к гибели в раннем возрасте. Этот ген, лежащий на хромосоме 4, является, пожалуй, одним из наиболее известных генов, связанных с генетическими заболеваниями. Описано совершенно другое заболевание, также связанное с поломками в этом гене: хорея Хантингтона. Итак, мутация в гене вызывает хорею Хантингтона, а отсутствие гена – синдром Вольфа-Хиршхорна. Нам почти ничего неизвестно о том, какие функции выполняет этот ген в обычной жизни, но в мельчайших деталях мы знаем, где именно в гене могут произойти ошибки и к каким ужасающим последствиям для организма они приводят. Ген содержит многократно повторяющееся «слово»: CAG CAG CAG CAG... Это слово повторяется иногда 6 раз, иногда 30, а иногда – сотни раз. Ваша судьба, ваше здоровье и ваша жизнь находятся в руках этой повторяющейся последовательности. Если «слово» повторяется 35 раз или меньше, все нормально. У большинства из нас в геноме данный ген содержит 10–15 повторов. Если слово повторяется 39 раз или больше, то в середине жизни или ближе к старости человек вдруг начинает деградировать, постепенно утрачивая контроль над собой, и преждевременно умирает. Болезнь начинается с легких нарушений интеллектуальных способностей, затем следует тремор в руках и ногах, глубокая депрессия, иногда галлюцинации. Болезнь завершается полным психическим расстройством и смертью через 15–

25 лет после ее начала. И нет никакой надежды, никаких средств, чтобы вылечить или хотя бы приостановить болезнь. А представьте себе состояние и качество жизни людей, в роду у которых были больные хореей Хантингтона, – всю жизнь они пребывают в ожидании начала страшной болезни.

Единственная причина болезни лежит в ошибке гена. Если в гене больше 39 повторов, человек обречен заболеть хореей Хантингтона, если меньше – эта болезнь ему никогда не грозит. Во всем этом есть такая огромная доля детерминизма и злого рока, о котором Кальвину даже не приходилось мечтать.



Джон Кальвин (John Calvin, 1509–1564) – французский теолог, основоположник кальвинизма – теории о всеобщей предопределенности.

На первый взгляд это кажется убедительным доказательством того, что если задействованы гены, то уже невозможно ничего изменить и мы можем лишь подчиниться судьбе. Действительно, не важно, курите вы или нет, принимаете ли вы витамины, насколько тяжело и где вы работаете. Возраст, в котором наступит болезнь Хантингтона, зависит лишь от одного – сколько раз в гене повторилось слово CAG. Если в гене 39 повторов, то с уверенностью в 90 % можно утверждать, что безумие наступит в 75 лет, а первые симптомы появятся в 66. Если 40 повторов, то к 59 годам человек превратится в растение, если 41 – то к 54 годам, если 42 – к 37 годам и т. д. Несчастные, у которых около 50 повторов в гене, сойдут с ума уже к 27 годам. Удивительно, как много могут значить повторы в одном гене. Если мы растянем хромосому вдоль всего экватора, то разница, отделяющая больного человека от здорового, будет заключаться в цепи нуклеотидов длиной всего несколько сантиметров (Gusella J. E et al. 1996. *Huntington's disease. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 61: 615–626).

Никакой гороскоп не может похвастаться такой точностью прогноза. Никакая теория причинно-следственных связей, ни фрейдизм, ни марксизм, ни Библия, ни колдуны никогда не предсказывали судьбу человека с такой точностью. Ни пророкам Ветхого Завета, ни всевидящему оку греческих оракулов, ни ясновидящим и цыганам с картами и магическими кристаллами не удавалось определить год смерти человека, да еще и получить научное подтверждение этого. Перед нами лежит ужасающее своей неизбежностью и неуклонностью пророчество, записанное в генах. В геноме человека миллиарды трехсимвольных слов, но только число повторов этого слова в определенном месте на хромосоме 4 полностью определяет нашу судьбу и психическое здоровье.

Болезнь Хантингтона, о которой стало широко известно после смерти известного певца Вуди Гатри (Woody Guthrie) в 1967 году, впервые была описана доктором Джорджем Хантингтоном (George Huntington) в 1872 году на восточном побережье Лонг-Айленда. Он обратил внимание на то, что болезнью страдают члены одной семьи. Дальнейшие исследования показали, что больные Лонг-Айленда были лишь ветвью более широкого генеалогического дерева, корни которого уходят в Новую Англию. В двенадцати поколениях этого рода зафиксировано тысячи случаев болезни. Все они являются потомками двух братьев, эмигрировавших из Саффолка (Suffolk) в 1630 году. Некоторые из их потомков были сожжены в 1693 году в Салеме (Salem) за колдовство. Вероятно, за колдовство приняли раннее проявление болезни Хантингтона. Поскольку болезнь проявляла себя только во второй половине жизни, когда несчастные уже обзавелись семьей и детьми, болезнь не влияла на численность потомства больного, поэтому не отсеивалась в поколениях. Напротив, в ряде исследований было показано, что у

людей с мутацией было даже больше детей, чем у их братьев и сестер, избежавших этой злой участи (Huntington G. 1872. On chorea. *Medical and Surgical Reporter* 26: 317–321).

Болезнь Хантингтона была первым описанным примером доминантного генетического заболевания людей. В отличие от алкаптонурии, которая возникает, только если обе копии гена повреждены, для возникновения болезни Хантингтона достаточно того, чтобы лишние повторы оказались только на одной хромосоме. Есть сведения, что болезнь развивается быстрее с более сильными проявлениями расстройств и с тенденцией к накоплению новых повторов, если ген унаследован от отца.

В конце 1970-х годов одна целеустремленная женщина решила бросить вызов болезни Хантингтона. События развивались так. Вдова Вуди Гатри вскоре после его смерти основывает Комитет по борьбе с хореей Хантингтона. В этот комитет входит доктор Мильтон Векслер (Milton Wexler). Жена и три его шурина страдают болезнью Хантингтона. Дочь Векслера, Нэнси, знает, что с вероятностью в 50 % она унаследовала этот страшный ген, поэтому поиск гена Хантингтона стал смыслом ее жизни. Ей советовали не торопиться. Сейчас искать ген все равно, что искать иголку в стоге сена. Это бессмысленно. Через несколько лет техника и методы станут более совершенными, тогда это и станет возможным. На что Нэнси отвечала: «Если у вас болезнь Хантингтона, у вас нет нескольких лет, чтобы ждать». Прочитав в журнале публикацию венесуэльского доктора Америко Негретте (Americo Negrette), она в 1979 году вылетает в Венесуэлу в сельскую местность, затерянную на берегу залива Маракайбо (Lake Maracaibo), где находятся три деревни – Сан Луис (San Luis), Барранкитас (Barranquitas) и Лагунета (Laguneta). Огромный и почти отрезанный от моря залив Маракайбо расположен в западной части Венесуэлы за горами Кордильера-де-Мерида (Cordillera de Merida).

Среди жителей этих отрезанных от мира деревень, которые приходится друг другу родственниками, широко распространена болезнь Хантингтона. По преданию болезнь пришла в XVIII веке с заезжим моряком. Нэнси Векслер удалось проследить родословную семей, страдающих болезнью Хантингтона, вплоть до начала XIX столетия, до женщины по имени Мария Концепсион (Maria Concepcion). Она жила в Пуэблос-де-Агуа (Pueblos de Agua) – маленькой деревушке, стоящей на сваях над водой. Векслер насчитала 11 000 прямых потомков этой женщины в восьми поколениях, из которых в 1981 году в живых было 9 000. На момент прибытия Векслер 371 из них страдала болезнью Хантингтона, и еще у 3 600 был риск с вероятностью не менее 25 % заболеть этой болезнью, поскольку хотя бы один из дедушек или одна из бабушек стали ее жертвой.

Векслер принялась за работу с невероятным энтузиазмом, который можно понять, так как у нее самой был риск заболеть болезнью Хантингтона. «Невыносимо смотреть на многочисленных детей, – пишет она, – полных надежды и ожиданий счастливой жизни, несмотря на бедность и безграмотность, несмотря на опасную и изматывающую работу мальчиков, ловящих рыбу в маленьких лодочках на беспокойном озере, и хрупких девушек, держащих на своих плечах дом и заботящихся о больных родителях, тогда как безжалостная болезнь лишает их родителей, дедушек и бабушек, тетюшек и дядюшек, племянников и племянниц. Они все такие первозданно жизнерадостные, пока болезнь не вонзится в них свои когти» (Wexler N. 1992. Clairvoyance and caution: repercussions from the Human Genome Project. In: *The code of codes*. Ed. D. Revels, L. Hood. p. 211–243. Harvard University Press).

Векслер начала перебирать стог сена в поисках иголки. Прежде всего она взяла анализ крови у 500 человек: «жаркий, шумный день забора крови». Образцы крови она посылает для анализа в лабораторию Джима Гуселла (Jim Gusella) в Бостоне. Он начинает поиск специфических генетических маркеров – случайно выбранных участков ДНК, которые могут быть, а могут и не быть, специфичными для больных людей. Фортуна улыбнулась ему, и в середине 1983 года он не только нашел маркерную последовательность, но и выяснил, что данная последовательность находится на длинном плече хромосомы 4. Ему удалось определить, что

где-то среди этих 3 млн пар нуклеотидов хромосомы лежат те, с которыми связано возникновение болезни. Вскоре он смог сократить область поиска до 1 млн нуклеотидов. Стог сена стал меньше, но все еще был большим. И через восемь лет точное местонахождение гена все еще оставалось тайной. «Было чрезвычайно сложно разобраться в этих терновых зарослях на вершине хромосомы 4, – пишет Векслер. – Наверно, также сложно, как взобраться на Эверест» (см. ссылку на Wexler N. 1992 в предыдущем абзаце).

Упорство рано или поздно приводит к победе. В 1993 году ген, наконец, был найден, его текст прочитан и мутация, ведущая к болезни, определена. Ген кодирует белок под названием хантингтин. Белок был открыт уже после гена, отсюда его название. Повтор «слова» CAG в середине гена ведет к тому, что в середине белка появляется длинная цепочка из аминокислоты глутамина (в генетическом коде CAG означает глутамин). В случае с болезнью Хантингтона чем больше глутамина в цепочке, тем быстрее развивается болезнь (Huntington's Disease Collaborative Research Group. 1993. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72: 971–983).

Несмотря на полученные сведения, о причинах возникновения болезни ничего неизвестно. Если ген поврежден, то почему он справляется со своими функциями первые 3070 лет жизни? Можно предположить, что мутантная форма хантингтина постепенно накапливается в клетках, пока не приводит к коллапсу. Так же происходит, например, в случае с болезнью Альцгеймера и коровьим бешенством – накопление липких сгустков мутантного белка внутри клеток приводит к их смерти, вероятно, вследствие апоптозиса – запрограммированного самоубийства клеток. При болезни Хантингтона поражаются в первую очередь клетки мозга, управляющие координацией движений, что приводит к дрожанию рук, а затем – к параличу (Goldberg Y. R et al. 1996. Cleavage of huntingtin by apopain, a proapoptotic cysteine protease, is modulated by the polyglutamine tract. *Nature Genetics* 13: 442–449; DiFiglia M. et al. 1997. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277: 1990–1993).

К удивлению, оказалось, что проблемы с заикливанием «слова» CAG не ограничиваются только болезнью Хантингтона. Было открыто еще пять неврологических наследственных заболеваний, связанных с «нестабильными повторами CAG» в совершенно разных генах. Одно из этих заболеваний – церебральная атаксия. Еще удивительнее был результат эксперимента, в котором последовательность многократно повторяющихся нуклеотидов CAG вставлялась в гены мышей, подобранные случайным образом. Во всех случаях проявлялась картина нервного расстройства, напоминающая болезнь Хантингтона. Таким образом, длинные повторы CAG могут вызывать неврологические заболевания, в каком бы гене они не находились. Позже было установлено, что дегенеративные расстройства психики могут вызывать повторы других слов, начинающихся с C и заканчивающихся на G. В итоге к шести известным болезням, вызываемым повторами CAG, добавились другие болезни из той же серии. Так, в начале одного гена на половой хромосоме X было обнаружено более 200 повторов слов CCG и CGG, что приводит к заболеванию, известному как «ломкая хромосома X» – меняющееся по проявлениям, но вполне характерное для других перечисленных выше заболеваний расстройство психики. (До 60 повторов считается нормой, но в некоторых случаях число повторов достигало тысячи.) Повтор слова CTG от 5 до 1000 раз в одном из генов на хромосоме 19 ведет к миотонической дистрофии. Еще дюжину наследственных болезней человека связывают с повторяющимися нуклеотидными триплетами. Все их объединяют в группу так называемых полиглутаминовых болезней. Во всех случаях синтезируемые белки имеют свойство сбиваться в комки и накапливаться в клетках, что приводит к их смерти. Отличия в симптомах связаны с тем, что разные гены включаются в работу в разных органах человеческого тела (Kakiuz A. 1998. Protein precipitation: a common etiology in neurodegenerative disorders. *Trends in genetics* 14: 398–402).

Что же такого особенного в «слове» C*G, кроме того, что оно означает глутамин? Разгадка пришла с открытием феномена, называемого «ожидаемая репликация». Было известно, что в некоторых случаях болезни Хантингтона у детей от больных родителей болезнь обостряется и начинается в более молодом возрасте, поскольку у них в хромосоме число повторов возрастает. Феномен ожидаемой репликации состоит в том, что чем больше повторов, тем с большей вероятностью число повторов еще более увеличится в следующем поколении. Известно, что нуклеотиды C*G в однонитчатой ДНК, которая образуется как раз во время репликации, образуют так называемые булавочные ушки – петли, в которых комплементарные нуклеотиды С и G, разделенные одним нуклеотидом, расположенным между ними, образуют связь. Петля разрывается, только когда белок, осуществляющий репликацию, уже прошел этот триплет. В результате белок может быть отброшен назад, и триплет будет скопирован повторно (Bat O., Kimmel M., Axelrod D. E. 1997. Computer simulation of expansions of DNA triplet repeats in the fragile-X syndrome and Hantington's disease. *Journal of Theoretical Biology* 188: 53–67).

[illegible]

Возможно, что причина проявления болезни в преклонном возрасте состоит в феномене постепенного накопления повторов. Лаура Мангиарини (Laura Mangiarini) в госпитале Гая в Лондоне работала с трансгенными мышами, в геном которых была встроена часть гена Хантингтона более чем с сотней повторов. Оказалось, что у взрослых мышей в клетках число повторов еще больше увеличилось. В некоторых случаях было обнаружено до 10 новых повторов CAG. Впрочем, число повторов осталось неизменным в клетках мозжечка – отделе мозга, контролирующем движения. Клетки мозжечка прекращают делиться вскоре после рождения, поэтому репликация в них не происходит.

Ошибки накапливаются, только когда клетки делятся и хромосомы удваиваются. В клетках мозжечка человека число повторов даже уменьшается, но увеличивается в других клетках организма. Новые повторы CAG появляются в клетках, из которых развиваются сперматозоиды, что объясняет установленную зависимость между временем проявления болезни у детей и возрастом отца. (Кроме того, теперь известно, что мутации в сперматозоидах происходят примерно в пять раз чаще, чем в яйцеклетках. Это связано с тем, что сперма образуется в результате интенсивного деления клеток, тогда как яйцеклетки образуются лишь однажды.) (Mangiarini L. 1997. Instability of highly expanded CAG repeats in mice transgenic for the Huntington's disease mutation. *Nature Genetics* 15: 197–200.)

Были обнаружены семьи, предрасположенные к спонтанному появлению мутации Хантингтона. Видимо, причина заключается не только в том, что у них в хромосоме уже были пограничные значения повторов, скажем, между 29 и 35. Частота мутации у них почти в два раза превышала значения, полученные для других людей с таким же числом повторов. Причина может быть следующей. Сравним две хромосомы: в одной 35 триплетов CAG разделены вставками других триплетов, скажем, CCA и CCG. Если фермент по ошибке сделает дополнительную копию слова CAG, число повторов возрастет лишь на единицу. На другой хромосоме также 35 триплетов CAG, затем следует CAA и еще два CAG. Если произойдет мутация

и триплет САА превратится в CAG, то число следующих друг за другом повторов возрастет сразу на три единицы (Clong S. S et al. 1997. Contribution of DNA sequence and CAG size to mutation frequencies of intermediate alleles for Huntington's disease: evidence from single sperm analysis. *Human Molecular Genetics* 6: 2820–2825).

Но я, кажется, забегаю несколько вперед, обрушивая на вас шквал последних данных о нестабильных последовательностях CAG в гене хантингтина. Давайте еще вернемся к тому времени, когда ни белок хантингтин, ни ген, ни последовательности в нем с их связью с острой развития болезни еще не были открыты и не было даже мысли о том, что существует целое семейство наследственных психических заболеваний, близких к болезни Хантингтона. С 1872 по 1993 год практически ничего не было известно о болезни Хантингтона, кроме того, что она связана с наследственностью. Но затем сведения о болезни стали появляться в научных публикациях, как грибы после дождя. Если сегодня вы соберете все статьи о болезни Хантингтона и вызывающей ее мутации, вам придется не один день посидеть в библиотеке. Начиная с 1993 по 1999 год на эту тему было опубликовано более 100 статей. И это все только об одном гене. А у человека в геноме порядка 60 000–80 000 генов. Теперь вы можете оценить, какой бездонный ящик Пандоры открыли Уотсон и Крик в 1953 году. По сравнению с количеством информации, которая хранится в человеческом геноме, все остальные открытия в биологии за предыдущие века – это капля в море.

Тем не менее болезнь Хантингтона пока так и осталась неизлечимой. Знания, которые я только что превозносил, не дают нам даже намек на то, как лечить эту болезнь. Механическая, бездуховная простота мутации, ведущей к болезни, делает еще более гнетущим состояние тех, кто ждет лекарства от нее. В человеческом мозге 100 млрд нервных клеток. Как войти в каждую из них и укоротить последовательность триплетов CAG в гене хантингтина?

Нэнси Векслер рассказала историю о женщине, живущей у залива Маракайбо. Она пришла в хижину-лабораторию Векслер для неврологического обследования на наличие симптомов болезни. Она выглядела вполне здоровой, но Векслер знала, что первичные проявления болезни Хантингтона можно определить задолго до того, как пациент почувствует себя больным. И у женщины, безусловно, эти проявления были. В отличие от многих других людей, проходивших обследование, женщина поинтересовалась результатом. Доктор ответила вопросом: «А вы как думаете?». Женщина была уверена, что она в полном порядке. Доктор уклонилась от ответа под предлогом, что нужны дополнительные анализы, чтобы диагностировать болезнь. Как только женщина вышла, к доктору вбежал ее помощник и почти истерично спросил, что она сказала женщине. Врач повторила разговор. «Слава Богу! – ответил помощник. – Эта женщина говорила друзьям, что если вдруг у нее обнаружат болезнь, она тот час же покончит с собой».

В этой истории есть несколько вопросов, которые внушают тревогу. Первый – это фальшиво счастливое завершение истории. Ведь у женщины была мутация. Она все равно обречена умереть: чуть раньше, наложив на себя руки, или чуть позже – длительной и мучительной смертью. Ей не удастся избежать смерти, несмотря на то, что опытные врачи были столь любезны, чтобы заглянуть в глушь, где она жила. И, безусловно, знать истинное положение вещей относительно ее собственного здоровья – ее право. Если она была готова к суициду, давало ли это право врачам скрывать от нее результаты анализов? С другой стороны, у врачей была своя правда. Нужно не иметь сердца, чтобы спокойно и деловито сообщить человеку: «Вероятно, вы скоро умрете». Диагноз, за которым не следует лечение, – это путевка в ад. И еще один вопрос повисает в воздухе: нужны ли вообще врачебные обследования, за которыми не может последовать лечение? Женщина считала, что с ней все нормально. Может и хорошо, что она ничего не узнала. Впереди у нее будет еще лет пять нормальной жизни, пока неумолимое безумие не прикует ее к постели.

Отец этой женщины скончался от болезни Хантингтона. Она знала, что с вероятностью в 50 % она тоже может заболеть. Странная наука – статистика. Нельзя быть больным на 50 %. С равной вероятностью она будет либо на 100 % больна, либо на 100 % здорова. Знание о том, что с такой-то вероятностью ты можешь заболеть смертельной болезнью, хоть и не ведет к болезни, но и не дает покоя.

Нэнси Векслер боится, что наука сейчас окажется в положении Тирезии – слепой провидицы античного города Фивы. Случайно Тирезия увидела купающуюся Афину, и богиня сделала ее слепой. Потом богиня поняла, что погорячилась, но зрение вернуть уже не смогла (разрушать – не строить). Тогда Афина осчастливила бедную Тирезию даром провидицы. Какой же ужасной была доля Тирезии – видеть будущее, но не иметь возможности его изменить. «Это так печально, – жаловалась Тирезия Эдипу, – знать и быть бессильной». Ей вторит Векслер: «Так ли это интересно знать, когда ты умрешь, особенно если у тебя нет никакой возможности изменить это?». Многие из тех, кто прошел тестирование в 1986 году на наличие мутации Хантингтона, предпочли остаться в неведении. Только 20 % обратились за результатами анализа. Интересно, хотя и объяснимо, – на трех женщин, которые пришли за результатами, приходился только один мужчина. Мужчины больше озабочены собой, чем своими потомками (Wexler N. S. 1992. *Mapping fate*. University of California Press, Los Angeles).

Но и в тех случаях, когда люди сами хотели узнать результат, возникали многочисленные этические и психологические проблемы. Если один из членов семьи проходил обследование, то результат имел отношение ко всей семье. Многие родители, преодолевая себя, проходили обследования ради детей. Оказалось, что медперсонал был плохо подготовлен даже к оглашению результатов. Приходилось слышать: «половина ваших детей заболеют». Это неправильно – у каждого ребенка есть 50 %-я вероятность заболеть. По сути, то же самое, но звучит не так убийственно. От того, как врач сообщит результат обследования, зависит состояние человека и его семьи. Психологи считают, что пациент будет чувствовать себя лучше, если сказать, что с вероятностью 3/4 его ребенок не заболеет, чем говорить, что ребенок заболеет с вероятностью 1/4.

Хорея Хантингтона – это крайний случай генетических заболеваний, абсолютный фатализм, не зависящий от условий жизни и питания человека. Лучшие условия жизни, хорошая медицина, здоровая пища, любящая семья и толстый кошелек не могут никак повлиять на зловредную мутацию. В данном случае судьба человека в его генах. Как по вере Августина: дорога в рай открывается по милости Божьей, а не по делам твоим. Пример с болезнью Хантингтона напоминает нам, что геном – не только увлекательная, но и страшная книга, на страницах которой мы можем найти свою судьбу, которую нельзя изменить.

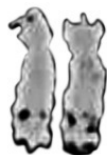
Полностью отдавшись работе, Нэнси Векслер верила, что обнаружение гена даст возможность лечить больных или хотя бы замедлить развитие болезни. И, следует признать, сейчас она гораздо ближе к достижению своей цели, чем десять лет назад. «Я оптимистка, – пишет Векслер, – даже несмотря на то, что знаю, что выбраться из этого болота возможностей предвидеть, но невозможности изменить будет довольно сложно... Я верю, что знания, которые мы получим, стоят того, чтобы продолжать работу» (Wexler N. 1992. *Clairvoyance and caution: repercussions from the Human Genome Project*. In: *The code of codes*. Ed. D. Kevels, L. Hood. p. 211–243. Harvard University Press).

Ну а как обстоят дела у самой Нэнси Векслер? Несколько раз в 1980 году она и ее старшая сестра Эллис собирались в доме их отца Милтона, чтобы обсудить, следует ли им пройти тест на болезнь Хантингтона. Они много спорили, но не пришли к единому мнению. Милтон убеждал их не проходить тест, поскольку неточность или ошибочность результатов может испортить им всем жизнь. Нэнси была уверена, что тестирование необходимо, но ее уверенность постепенно таяла в лучах перспективы знания и полного бессилия что-либо сделать. Эллис записывала дискуссию в дневник, который потом стал основой душещипательной книги *Mapping fate*

(Судьба на карте). В результате ни одна из женщин не прошла тестирования. Сейчас Нэнси уже достигла того возраста, в котором у ее матери диагностировали болезнь Хантингтона (Wexler N. S. 1992. *Mapping fate*. University of California Press, Los Angeles).

Хромосома 5

Окружающая среда



Пришло время для холодного душа. Дорогой читатель, я, автор этой книги, ввел вас в заблуждение. Слишком часто я использовал слово «просто» и бормотал об удивительной простоте генетики что-то вроде «ген – это всего лишь пропись в «книге рецептов» белков, написанной на удивительно простом языке», гордясь удачной метафорой. Такой простой ген на хромосоме 3 в случае поломки вызывает алкаптонурию, а другой простой ген на хромосоме 4, если он слишком длинный, – хорею Хантингтона. Если у человека есть мутация, он заболевает, если ее нет – человек здоров. Никаких дискуссий, статистики и прочих глупостей. И жизнь человека показалась скучной и предначертанной. Она, как горошины, – либо гладкая, либо морщинистая.

На самом деле мир устроен не так. Он полон полутонов, нюансов, спецификаторов и зависимостей. Мендельская генетика так же непригодна для понимания всей сложности и многообразия наследственности, как евклидова геометрия для описания многообразия форм живого дерева. За редкими исключениями тяжелых генетических заболеваний, которыми, слава Богу, большинство из нас не страдает, влияние генов на нашу жизнь вплетается тонкими волокнами в многообразие других факторов. Мы не делимся на великанов и карликов, как мендельские растения гороха, большинство из нас – где-то посередине. Мы не делимся, как горошины, на морщинистых и гладких. Морщины есть у всех, но проявляются в разной степени. И в этом нет ничего удивительного. Как вода, состоящая из молекул, является не просто горстью маленьких бильярдных шариков, так и человек – это не просто сумма генов. Здравый смысл подсказывает нам, что влияние генов далеко не так предсказуемо, как решения математических уравнений. Интересно наблюдать, как на вашем лице смешиваются черты отца и матери. Но картина получается совсем не та, как в случае с вашим братом или сестрой. Каждый ребенок в семье все равно будет уникальным.

Добро пожаловать в мир плейотропности и плюрализма! Ваш внешний вид определялся не только генами, ответственными за данный признак, но и работой всех других генов, кроме того – многими негенетическими факторами, включая моду, ваш вкус и принимаемые вами решения. Хромосома 5 – удобный объект для гадания на кофейной гуще, чтобы посмотреть, как из многообразия генов складывается размытая, но богатая формами и полутонами картина наследственности. Но не будем сломя голову бросаться в этот мир полутеней. Давайте двигаться шаг за шагом. Я продолжу рассказ о заболеваниях, но в этот раз речь пойдет не о генетической болезни, да и не о болезни вовсе, а о предрасположенности к ней. Хромосома 5 является домом для целого семейства генов, которые рассматриваются как главные кандидаты на номинацию «генов астмы». Но все, что связано с ними, окутано мантией *плейотропности* — специальный термин для описания разнообразных проявлений наследственности, связанных с работой многочисленных генов. Астма – типичный пример плейотропного заболевания. Ученым пока не удалось схватить за руку главный ген астмы, как они ни старались.

Это заболевание в разной форме присуще всем людям. Практически каждый из нас страдает аллергией на какой-нибудь раздражитель, если не с рождения, то в определенный период

жизни. Существует множество противоречивых теорий о природе аллергии. Вы можете присоединиться к любой из воюющих партий. Те, кто борются за чистоту, винят во всем загрязнение окружающей среды. Другие считают, что угроза астмы притаилась в коврах, мебели и строительных материалах. Кто-то видит причину астмы в стрессах и перегрузках на работе или в школе. Те, кто не любят мыть руки, винят во всем навязчивую гигиену. Другими словами, астма – это отражение всей сложности нашего мира.

Астма – это вершина айсберга, называемого *атопией*, – наследственной предрасположенности к различного рода аллергиям. Неудивительно, что большинство астматиков еще имеют аллергию на продукты или вещества. Астма, экзема, аллергия и анафилаксия – это все проявления одного синдрома, связанного с работой определенных клеток организма, активируемых одними и теми же молекулами иммуноглобулина-Е. Один человек из десяти имеет клинические проявления аллергии – от легких приступов сенной лихорадки до анафилактического шока, который может развиваться в считанные секунды от укуса пчелы или орешка арахиса и привести к смерти. Какой бы фактор ни был причиной все возрастающего числа астматиков, этот же фактор оказывает влияние на частоту и остроту проявлений всех остальных atopических заболеваний. Известно, что если у ребенка была аллергия, которую он перерос, то у него значительно понижается шанс заболеть астмой во взрослом возрасте.

Следует сделать еще одно замечание относительно причин астмы и утверждений о стремительном росте числа астматиков. В одних публикациях можно прочесть, что число астматиков за последние 10 лет возросло на 6 %, а количество людей, страдающих аллергией на арахис, – на 7 % за это же время, причем смертность от астмы внушает опасения. Всего несколькими месяцами позже другие исследователи пишут столь же уверенно, что согласно их данным прирост больных астмой – это иллюзия. Просто люди стали больше уделять внимания астме, более часто обращаться к врачу в тех случаях, в которых раньше никогда не обратились бы и просто считали, что простудились. В 1870 году Арманд Труссо (Armand Trousseau) посвятил астме главу своей книги *Clinique Medicale* (Клиническая медицина). Он описал случай астмы у двух братьев-близнецов, которых эта болезнь приковывала к постели в Марселе и других городах, но полностью прошла в Тулоне. Труссо нашел это очень странным. Впрочем, то, что он выделил этот случай, не свидетельствует о редкости болезни в те времена. Хотя и нельзя исключать, что число больных астмой и аллергиями действительно растет и виновато в этом загрязнение окружающей среды.

Но о каком загрязнении мы говорим? Большинство из нас вдыхает гораздо меньше дыма, чем наши предки, пользовавшиеся буржуйками и печками. Поэтому кажется сомнительным, что причиной роста аллергии стал смог. Известны случаи острых приступов астмы, вызванных современной бытовой химией. Рассыпаемые на свалках и широко используемые в промышленности всевозможные химикаты, такие как изоцианаты, тримеллитовый ангидрид и фталевый ангидрид, попадают в воздух, которым мы дышим, и могут быть причиной астмы. Было зафиксировано, что когда начинается разгрузка танкера с изоцианатом в американском порту, полицейские, управляющие движением поблизости, вскоре попадают в больницу с приступами астмы, которая затем может повторяться снова и снова до конца их жизни. И все же есть разница между астмой, возникшей под влиянием высокой концентрации раздражающего слизистую вещества, и бытовой астмой, которая возникает без видимых причин. Пока нет точных данных о том, что граничные примеси химических веществ в воздухе могут повышать риск заболеть астмой.

Нередки случаи производственной астмы у людей, работающих на устаревших, плохо оборудованных предприятиях: в звероводческих хозяйствах, парикмахерских, кофейнях, ремонтных мастерских. Описано более 250 разновидностей производственной астмы. Но гораздо чаще, примерно в половине случаев, возникает аллергия на помет маленьких неви-

димых глазом пылевых клещей, которые во множестве копошатся в наших коврах и мебели, пользуясь вместе с нами благами центрального отопления.

Список аллергенов, приводимый Американской ассоциацией легочных заболеваний (American Lung Association), гарантирует нашу встречу с одним из них, где бы мы ни находились: пыльца, перья, споры грибов, пища, холод, эмоциональный стресс, чрезмерные нагрузки, морозный воздух, пластмассы, металлическая стружка, деревья, выхлопные газы, сигаретный дым, краски, аэрозоли, аспирин, сердечные капли, а в одном случае – даже сон. Несмотря на то что аллергенами заполнен весь мир, астма – это все же преимущественно городская проблема. Особенно бурный рост числа заболевших регистрируется в новых городах, пришедших на смену поселкам и деревням. Например, на юго-западе Эфиопии есть небольшой город Джимма (Jimma), которому чуть больше 10 лет. Эпидемии астмы в этом районе тоже исполнилось 10 лет. Причина роста числа аллергий в городах не вполне ясна. Действительно, в городах больше выхлопных газов и озона, но антисанитарные условия жизни присущи, скорее, деревне.

Есть теория, что чем стерильнее окружение человека, тем больше вероятность появления у него астмы. Возможно, проблема в гигиене, а не в ее отсутствии. Дети, у которых есть старшие брат или сестра, реже болеют астмой. Возможно, это происходит потому, что в юном детстве им больше приходится сталкиваться с пылью и уличной грязью, чем ребенку, который в семье один. Обследование 14 000 детей в г. Бристоле показало, что у тех из них, кто мыл руки по пять раз в день и чаще, а также дважды в день принимал душ, вероятность заболеть астмой была 25 %. У тех детей, которые мыли руки не более трех раз в день и купались через день, риск возникновения болезни был вдвое меньше. Предполагают, что для развития нормальной иммунной системы организму необходим контакт с бактериями, особенно с почвенными микобактериями. При этом результаты стимуляции иммунного ответа отличаются от результатов, получаемых во время иммунизации вакцинами, так как задействуются совсем иные механизмы. Поскольку два отдела иммунной системы, которыми заведуют, соответственно, клетки Th1 и Th2, соперничают друг с другом у детей, живущих в стерильной чистоте, но вакцинированных против разных заболеваний, Th2-зависимая иммунная система приобретает неестественную суперактивность. А эта система как раз специализируется на уничтожении паразитов на слизистой и в кишечнике, что сопровождается массированным выбросом гистамина. Гистамин, в свою очередь, оказывает на аллергию, астму или экзему такое же воздействие, как бензин на огонь. Наша иммунная система требует «обучения», которое происходит при контакте иммунных клеток с почвенными микобактериями. Если микробов нет, происходит дисбаланс иммунной системы, ведущий к аллергиям. В доказательство этой теории в лабораторных условиях у мышей, сенсibilизированных к яичному белку, удавалось ослабить или прекратить приступ аллергии с помощью препаратов, основанных на почвенных микобактериях. Другие исследования в Японии показали, что у школьников, иммунизированных вакциной против туберкулеза только один раз, риск заболеть астмой был выше, чем у детей, привитых дважды. Можно предположить, что повторное введение микобактерий уже стимулировало Th1-зависимую систему, которая немного урезонила своих Th2-коллег. Вывод простой, выбрасывайте стерилизаторы бутылочек детского питания и идите на поиск почвенных микобактерий (Hamilton G. 1998. Let them eat dirt. *New Scientist*, 18 July 1998: 26–31; Rook G. A. W., Stanford J. L. 1998. Give us this day our daily germs. *Immunology Today* 19: 113–116).

Согласно другой теории астма – это результат активности клеток иммунной системы, ответственных за борьбу с глистами. В каменном веке (да и в средние века) иммуноглобул ин-Е-зависимая система трудилась день и ночь, ведя нескончаемую борьбу с глистами всех родов и разновидностей. У нее не было времени заботиться об экскрементах клещей и кошачьей шерсти. Сегодня эта система ничем не занята и гиперсенсibilизирована на любые раздражители. Хотя данная теория базируется на несколько сомнительных представлениях о работе иммунной системы, есть наблюдения, свидетельствующие в ее пользу. Нет такой острой формы сен-

ной лихорадки, которую не мог бы вылечить один солитер, но трудно сказать, с чем бы пациент предпочел остаться.

Еще одна теория связывает рост заболеваемости аллергией в городах с тем, что люди больше времени проводят в закрытых помещениях среди ковров и перьевых подушек, населенных многомиллионной армией пылевых клещей. Есть также теория, согласно которой человек становится чувствительным к астме благодаря умеренным вирусам (например, аденовирусам, вызывающим легкую простуду), поражающим городское население из-за его скученности и подверженности ежедневным стрессам. Теорий, объясняющих засилье вирусов, еще больше, чем теорий возникновения астмы. Тут и чрезмерные нагрузки детей в школе в сочетании с переохлаждением во время перемен, когда они выскакивают на улицу без верхней одежды. Перманентность инфекции объясняется тем, что люди сейчас легко и быстро перемещаются из города в город и даже из страны в страну, обогащая своих сограждан новыми штаммами вирусов. Известно более 200 разных вирусов, способных вызывать то, что мы называем респираторным заболеванием. Доказана связь возникновения хронических инфекций у детей, а также астмы с частым инфицированием синцитиальным вирусом. Еще по одной версии возникновение астмы связано с ее особым воздействием на иммунную систему урогенитальных бактерий, вызывающих неспецифические уретриты у женщин с такой же частотой, с какой возникает астма. Вы можете выбирать любую теорию, которая вам понравилась. Лично мне наиболее убедительной кажется версия о чрезмерном увлечении гигиеной в наши дни, впрочем, ради укрепления здоровья я все равно не стану жить в стойле. Но единственное, в чем сходятся ученые, – это то, что развитие астмы обусловлено генетической предрасположенностью. Но как же тогда быть с фактами, свидетельствующими о возрастании числа заболевших астмой? Вряд ли гены изменились за последнее время.

Так почему же все-таки ученые полагают, что астма по крайней мере от части является генетическим заболеванием? Что они имеют в виду? Приступ астмы возникает в результате отека дыхательных путей под воздействием гистамина, который обильно выделяют стволовые клетки под влиянием иммуноглобулина-Е, переходящего в активное состояние в присутствии молекул именно того вещества, на которое он сенсibilизирован. Цепочка причинно-следственных взаимодействий прямолинейна и хорошо изучена. То, что иммуноглобулин-Е может активизироваться разными веществами у разных людей, объясняется особым строением этого белка. Его пространственная конфигурация может легко меняться во время синтеза. Как трансформер, иммуноглобулин-Е можно скрутить таким способом, чтобы он идеально входил в контакт с любым чужеродным белком-аллергеном. Поэтому у одного человека астма может вызываться экскрементами клещей, у другого – кофейными зернами, но механизм развития реакции будет один и тот же – посредством активизации определенной формы иммуноглобулина-Е.

Если есть цепь биохимических реакций, контролируемых белками, значит есть и гены, кодирующие эти белки. Мы помним, что каждый белок синтезируется под контролем своего гена, но в случае с иммуноглобулином-Е это происходит под контролем двух генов. То, что у некоторых людей аллергия развивается именно на шерсть животных, вероятно, связано с определенными изменениями генов иммуноглобулина-Е в результате мутаций.

Это стало понятным, когда появились статистические подтверждения того, что астма является семейным заболеванием. В некоторых местах мутации, ведущие к астме, чрезвычайно распространены. Одно из таких мест – уединенный остров Тристан-да-Кунья (Tristan da Cunha), населенный, по всей вероятности, потомками человека, страдавшего астмой. Несмотря на приятный умеренный климат, острые проявления астмы отмечены у 20 % населения острова. В 1997 году группа генетиков, финансируемая биотехнологической компанией, отправились в дальнее заморское путешествие на этот остров. Были взяты анализы крови у 270 из 300 островитян в надежде найти мутацию, ведущую к астме.

Обнаружение мутации сможет пролить свет на первопричины астмы, что поможет в поиске новых эффективных лекарств. Санитарно-гигиенические исследования могут объяснить причины общего роста заболеваемости, но чтобы понять, почему у одного брата развилась болезнь, а у другого нет, нужно знать, в каком гене произошла мутация.

Но в данном случае, в отличие от предыдущих примеров генетических заболеваний, довольно сложно сказать, что есть «норма», а что – «мутация». В случае с алкаптонурией было совершенно ясно, какой ген нормальный, и какой – «ненормальный». Но с астмой все гораздо сложнее. В каменном веке иммунная система, остро реагирующая на пылевых клещей, не создавала проблем, поскольку пылевые клещи не были столь распространены во временном стойбище первобытных охотников, рысцующих по саванне. И если эта же иммунная система эффективно боролась с глистами, то сегодняшний астматик был бы более здоровым человеком в каменном веке, чем кто-либо другой. Одним из открытий генетики последнего десятилетия стало то, что между нормой и мутацией не всегда есть четкое различие.

В конце 1980-х годов сразу несколько групп ученых приступили к поиску гена астмы. К середине 1998 года был найден не один ген, а пятнадцать. Восемь генов-кандидатов находились на хромосоме 5, по два – на хромосомах 6 и 12, и по одному – на хромосомах 11, 13 и 14. Это не учитывая того, что два гена, кодирующих иммуноглобулин-Е – центрального игрока аллергического ответа, находятся на хромосоме 1. Под книгой о генетике астмы могли бы подписаться каждый из этих генов, причем в произвольном порядке. У каждого из них были свои ярые сторонники, лоббирующие важную роль именно своего гена в развитии астмы. Генетик из Оксфорда Уильям Куксон (William Cookson) рассказывал, как его конкуренты реагировали на открытие им связи между предрасположенностью к астме и генетическим маркером на хромосоме 11: одни поздравляли, другие поспешили напечатать опровержения, публикуя результаты незавершенных исследований с явными изъянами и недостаточным числом повторностей, или высокомерно высмеивали «логические дизъюнкции» и «особые гены графства Оксфордшир». Имели место сказанные прилюдно едкие колкости, а также анонимное обвинение в подтасовке фактов. (Интересно, что обман в науке считается самым страшным преступлением, тогда как в политике это невинная шалость.) Околонаучный спор развивался по спирали – от сенсационной публикации в *Sunday*, гиперболизирующей открытие Куксона, до телевизионной программы, предавшей обструкцию публикации, после чего последовала волна взаимных обвинений телевизионщиков и журналистов. «Через четыре года скептицизма и взаимного недоверия, – писал Куксон примирительно, – мы все чувствовали себя очень уставшими» (Cookson W. 1994. *The gene hunters: adventures in the genome jungle*. Aurum Press, London).

Такова изнаночная сторона научных открытий. Впрочем, сравнивать ученых с золотоискателями, рысцующими в поисках только денег и славы, тоже было бы не верно. Из-за многочисленных публикаций в желтой прессе заголовки, сообщающие о новых генах алкоголизма или шизофрении, уже кажутся дурным тоном. Закрадываются сомнения в эффективности самих методов современной генетики. Критика не безосновательна. Действительно, простые и бросающиеся в глаза заголовки в популярных изданиях не отражают всей сложности научной проблемы. Тем не менее ученый, обнаруживший связь между геном и заболеванием, обязан опубликовать эти данные, не опасаясь шквала критики и насмешек. Даже если затем окажется, что связь ошибочна, вреда будет не много – гораздо меньше, чем из-за того, что важный ген будет отмечен в сторону ввиду неуверенности ученого в результатах.

Куксон с коллегами в конце концов обнаружили на хромосоме сам ген и мутацию в нем, ведущую к предрасположенности к астме. Теперь никто не сомневался, что это один из генов астмы. Но данная мутация объясняет только 15 % случаев заболевания. Кроме того, когда другие ученые пытались найти подтверждение этой зависимости у своих пациентов, статистическая достоверность результатов была на грани ошибки. Такова своенравная природа всех генов

астмы. В 1994 году один из соперников Куксона, Давид Марш (David Marsh), опубликовал сведения о взаимосвязи между астмой и геном интерлейкина-4 на хромосоме 5, обнаруженным при изучении случаев заболевания у одиннадцати амских семей.



Амские меннониты – ответвление секты меннонитов в США.

Впрочем, это открытие также оказалось трудно подтвердить, проводя независимые исследования. В 1997 году финские ученые убедительно показали отсутствие связи между этим геном и заболеванием астмой. Но в том же году при изучении астмы в смешанных межрасовых американских семьях было выявлено одиннадцать участков хромосом, предположительно влияющих на предрасположенность к аллергиям. Причем десять из них были специфичными для конкретных этнических групп. Другими словами, гены, оказывающие влияние на предрасположенность к астме негров, могут отличаться от генов, связанных с астмой у европейцев, но их гены, в свою очередь, вполне могут не совпадать с генами астмы у латиноамериканцев (Marsh D. G. 1994. Linkage analysis of IL₄ and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin-E concentrations. *Science* 264: 1152–1156).

Различия между полами оказались не менее разительными, чем различия между расами. Согласно данным Американской ассоциации легочных заболеваний выхлопные газы карбюраторных машин на бензине чаще вызывают приступы астмы у мужчин, тогда как для женщин более токсичными оказались выхлопные газы дизелей. Как правило, аллергии у мужчин проявляются в детстве и в юношеском возрасте, но затем проходят, а у женщин – в 25–30 лет, и уже не проходят. («Как правило» означает, что из этого правила есть много исключений, Впрочем, как и из любых других.) Это наблюдение объясняет тот факт, что люди часто связывают свою наследственную предрасположенность к аллергии с болезнью матери, а не отца. Просто у отца эта предрасположенность уже реализовалась в детстве, а затем прошла, но могла передаться детям по наследству.

Проблема в том, что сложный механизм развития иммунного ответа на аллергены находится под влиянием множества факторов, в результате чего можно найти еще много генов астмы, но все они будут лишь частично влиять на развитие заболевания. Возьмем, к примеру, ген *ADRB₂*, который лежит на длинном плече хромосомы 5. Он содержит в себе пропись белка бета-2-адренергического рецептора, под контролем которого находятся бронходилатация (расслабление гладкомышечных клеток воздухоносных путей) и бронхостеноз (сужение бронхов) – два основных признака астмы, приводящих к затрудненному дыханию. Лекарства для снятия приступа астмы как раз нацелены на этот рецептор. Неудивительно, что ген *ADRB₂* рассматривался как главный претендент на название «гена астмы». Впервые последовательность нуклеотидов этого гена длиной в 1 239 букв была выделена из клеток китайского хомячка. Затем ген был найден в геноме человека и подвергся тщательному обследованию. Разница была обнаружена, когда сравнили гены больных с тяжелой формой астмы с частыми ночными приступами и ген больных другими формами астмы. Отличие состояло в единственном нуклеотиде под номером 46. У больных ночной формой астмы в этом месте стояла буква А вместо Г. Буква Г на 46-й позиции обнаруживалась у 8 % ночных астматиков и у 52 % больных с другой формой астмы. Отличие оказалось статистически достоверным, но не однозначным (Martinez E D. 1997. Association between genetic polymorphism of the beta-2-adrenoceptor and response to albuterol in children with or without a history of wheezing. *Journal of Clinical Investigation* 100: 3184–3188).

Следует также отметить, что больных с ночными приступами астмы относительно немного, т. е. влияние гена *ADRB₂* оказалось незначительным. Данные других ученых совер-

шенно запутали дело. Оказалось, что та же мутация в том же гене влияет на привыкание больных к лекарствам от астмы. Известны случаи, когда лекарство, например формотерол, переставало действовать через несколько недель или месяцев его применения. Было установлено, что привыкание развивается быстрее у тех больных, у которых на 46-й позиции в гене *ADRB₂* стоит G вместо A. В очередной раз оказалось невозможно ответить на вопрос, где мутация, а где – норма.

«Скорее всего», «вероятно», «в некоторых случаях» – как это не похоже на тот жесткий детерминизм, как в случае с болезнью Хантингтона (см. главу 4). Безусловно, что замена A на G, и наоборот, оказывает какое-то влияние на предрасположенность к астме, но совершенно не объясняет, почему у одних людей развивается астма, а у других – нет. Влияние того или иного «гена астмы» всегда проявлялось лишь у небольшой ограниченной группы людей, тогда как в другой группе влияние этого гена оказывалось завуалированным из-за множества других факторов. Вам следует привыкать к такой неопределенности. Чем глубже мы будем проникать в геном, тем меньше в нем будет места для фатализма. Генетика – игра вероятностей, возможностей и предрасположенностей. Это не противоречит представлениям Менделя о наследственности с его простыми формулами распределения рецессивных и доминантных признаков. Просто большинство признаков находятся под прямым или косвенным влиянием сотен генов, что нивелирует воздействие мутации в одном из них. Геном так же сложен и многогранен, как и сама жизнь, потому что он и есть сама жизнь. Надеюсь, после этой главы вам уже не так грустно, как после предыдущей. Прямолинейный детерминизм, будь-то в генетике или в общественных отношениях, действует угнетающе на тех, кто ценит свободу жизни.

Хромосома 6 Одаренность



Как я ни боролся с собой, но первые главы этой книги посвятил генетическим заболеваниям. Теперь мне, наверное, в наказание нужно сто раз написать: **ГЕНЫ НЕ ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ВЫЗЫВАТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ**. Мутация и генетическое заболевание – это не одно и то же. Только в некоторых генах в результате определенных мутаций происходит поломка, которая ведет к заболеванию. В большинстве других случаев изменение гена не делает его хуже, а делает другим. Мы не можем сказать, что ген голубых глаз – это сломанный ген карих глаз, а ген рыжих волос – это неправильный ген волос цвета каштана. Такие гены называют *аллелями*, т. е. альтернативными версиями одного и того же гена, среди которых нет ни плохих, ни хороших. Они все нормальные, но отличаются друг от друга.

После знакомства с простыми примерами наследственности пришло время заглянуть в самые запутанные дебри генетического леса – наследование интеллекта.

Хромосома 6 – это лучшее место для начала изучения данной темы. Именно на этой хромосоме в 1997 году один бравый, или даже бесшабашный, ученый нашел «ген интеллекта». Нужно быть смелым человеком, чтобы сделать такое заявление, зная, какая волна скептицизма и насмешек будет обрушена на твою голову. В основе такого скептицизма лежит не только то, что эту тему давно уже запятнали лжеученые, работающие на политические заказы, но и просто здравый смысл. Мать Природа не доверила развитие нашей интеллектуальности слепым генам, отдав предпочтение воспитанию, обучению, культуре и жизненному опыту.

Но именно о «гене интеллекта» объявил в 1997 году Роберт Пломин (Robert Plomin) со своими коллегами. Каждый год в летнем лагере в штате Айова в США собираются из всех школ Америки вундеркинды в возрасте 12–14 лет, показавшие незаурядные знания и успехи, близкие к гениальности. (В лагерь приглашается 1 % учащихся, показавших лучшие результаты тестирования с IQ в пределах 160.) Пломин предположил, что у этих детей идеальными должны быть все гены, которые так или иначе оказывают влияние на интеллект. Были взяты анализы крови, и группе Пломина удалось найти маленький специфический участок ДНК на хромосоме 6. (По правде говоря, поиск велся не во всем геноме, а именно на хромосоме 6, поскольку на ее особую роль в приобретении интеллекта указывали исследования других ученых.) Шаг за шагом продвигаясь по длинному плечу хромосомы 6, удалось найти участок, который у большинства гениальных детей отличался от среднестатистических показателей. Вновь, как и в случае с астмой, закономерность не была абсолютной. Просто у гениальных детей этот изменчивый участок хромосомы чаще изменялся в одну сторону. Изменчивая последовательность лежала в середине гена, которому дали имя *IGF₂R* (Chorney M. J. et al., 1998. A quantitative trait locus associated with cognitive ability in children. *Psychological Science* 9: 1–8).

Развитие направления в генетике по изучению интеллекта никогда не шло гладко. Пожалуй, в истории науки трудно найти большую глупость, чем та, что была сказана по поводу интеллекта. Прежде всего встает вопрос, кого отнести к умным, а кого – к дурным. Я понятия не имею о своем IQ. Я проходил тесты в школе, но никогда не спрашивал о результате. Первый раз я просто не понял, что тест сдается на время, поэтому не ответил и на половину вопро-

сов. Может, это говорит о моей невнимательности, но причем тут интеллект. Здравый смысл и жизненный опыт убеждают меня в недостоверности измерения интеллекта в баллах.

Абсурдной кажется сама идея того, что такую сложную штуку, как интеллект, можно измерить у человека за полчаса.

Действительно, первые методы измерения интеллекта были очень примитивны и базировались на предвзятом отношении к вопросу. Пионером в этом направлении исследований был Френсис Гальтон (Francis Galton). Он начал наблюдать за развитием детей в разных семьях с целью отделения врожденного интеллекта от приобретенного. Гальтон не скрывал своих убеждений: «Моя основная цель состояла в том, чтобы разобраться в разнообразии наследования способностей у людей, а особенно в разных семьях и расах, чтобы на примерах самой природы проследить, как в эволюции человека более совершенные роды вытесняли на обочину отстающих, а также чтобы понять, не следует ли нам приложить усилия и поспособствовать естественному ходу эволюции, а не оставлять эти вопросы на произвол судьбы» (Galton F. 1883. *Inquiries into human faculty*. Macmillan, London).

Другими словами, Гальтон собирался выводить более совершенные породы людей наподобие выведения пород крупного рогатого скота.

Именно в США проверка интеллекта приобрела особенно уродливые формы. Тесты на интеллектуальность в начале прошлого века внедрил в американскую жизнь Годдард (Н. Н. Goddard), позаимствовав их у француза Альфреда Вине (Alfred Binet). Было предложено использовать тестирование на иммигрантах, чтобы проверить, годятся ли они для Америки. Годдард был не только уверен в том, что большинство иммигрантов «идиоты», но и в том, что профессионал сможет разделить умных от дураков, задав пару вопросов. Действительно, результаты были ниже среднего уровня или, как говорили, западно-американского уровня. Ну откуда еврейским мальчикам из Польши было знать, что сетка на теннисном корте натягивается посередине, если они смутно представляли себе, что такое теннис. Годдард был абсолютно убежден в том, что интеллект, это врожденное качество: «Уровень интеллектуального развития, которого способен достигнуть каждый отдельный человек, всецело зависит исключительно от качества хромосом, пришедших к нему во время зачатия. Этот уровень слабо зависит от всех остальных факторов, за исключением случаев серьезных увечий, ведущих к потере врожденных способностей» (Goddard Н. Н. 1920. – цит. по кн.: Gould S. J. 1981. *The mismeasure of man*).

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.