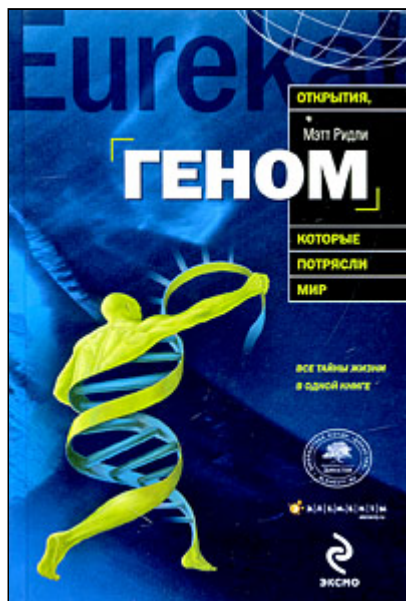


Мэтт Ридли

ГЕНОМ



Matt Ridley

Genome: The Autobiography of a Species in 23 Chapters

Серия: Открытия, которые потрясли мир

Издательство: Эксмо

2010 г.

Стремительное развитие генетики в последние два десятилетия называют не иначе как революцией. Начиная с 1990-х годов, когда в практику вошли принципиально новые методы исследований 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. На английском языке книга вышла в свет в конце 1999 года, в канун нового тысячелетия. Но эта книга по-прежнему занимает топовые 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.

[Благодарности](#)

[Введение](#)

[Краткий словарь терминов](#)

[От редактора перевода](#)

- [Хромосома 1. Жизнь](#)
- [Хромосома 2. Душа](#)
- [Хромосома 3. История открытий](#)
- [Хромосома 4. Злой рок](#)
- [Хромосома 5. Окружающая среда](#)
- [Хромосома 6. Одаренность](#)
- [Хромосома 7. Инстинкт](#)
- [Половые хромосомы. Конфликт](#)
- [Хромосома 8. Эгоизм](#)
- [Хромосома 9. Болезни](#)
- [Хромосома 10. Стрессы](#)
- [Хромосома 11. Индивидуальность](#)
- [Хромосома 12. Индивидуальное развитие](#)
- [Хромосома 13. История народов](#)
- [Хромосома 14. Бессмертие](#)
- [Хромосома 15. Мужское и женское начало](#)
- [Хромосома 16. Память](#)
- [Хромосома 17. Смерть](#)
- [Хромосома 18. Исцеление](#)
- [Хромосома 19. Меры предосторожности](#)
- [Хромосома 20. Политика](#)
- [Хромосома 21. Евгеника](#)
- [Хромосома 22. Свобода выбора](#)

Эта книга посвящается моим родителям и детям

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 Бэдкоку (Christopher Badcock), Розе Бэддингтон (Rosa Beddington), Давиду Бентли (David Bentley), Рэю Блэнчарду (Ray Blanchard), Сэму Бриттану (Sam Brittan), Фрэнсису Крику (Francis Crick), Герхарду Кристофори (Gerhard Cristofori), Полу Дэвису (Paul Davies), Барри Диксону (Barry Dickson), Ричарду Дурбину (Richard Durbin), Джиму Эдвардсону (Jim Edwardson), Мирне Гопник

(MyrnaGopnik), Энтони Готлибу (Anthony Gottlieb), Дину Хамеру (Dean Hamer), Нику Хасту (Nick Hastie), Бретту Холланду (Brett Holland), Тони Инграму (Tony Ingram), Мэри Джеймс (MaryJames), Хармке Каммингу (Harmke Kamming), Теренсу Кэйли (Terence Kealey), Арнольду Левину (Arnold Levine), Колину Мерритту (Colin Merritt), Джеффри Миллеру (Geoffrey Miller), Грэйму Митчисону (Graeme Mitchison), Андерсу Моллеру (Anders Moller), Оливеру Мортону (Oliver Morton), Киму Насмису (Kim Nasmyth), Саше Норрис (SashaNorris), Марку Пейджелу (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 Рис (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 Страхану (Tom Strachan), Джону Салстону (John Sulston), Тиму Тулли (Tim Tully), Томасу Фогту (Thomas

Vogt), Джиму Уотсону (Jim Watson), Эрику Вишаусу (Eric Wieschaus) и Яну Уилмуту (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 Боллса (Alastair Balls), Джона Берна (John Burn), Линду Конлон (Linda Conlon), Яна Феллса (Ian Fells), Ирену Нигуист (Irene Nyguist), Ней- ла Салливана (Neil Sullivan), Элспет Уилле (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 (Felicity 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 Хелберт (Anyu 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 совершенно 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 генами 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 *жзонами*, 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 передавливаясь.)

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), G (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 (де-зоксирибонуклеиновая 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 С. В результате одноцепочечная молекула ДНК может быть затравкой для образования своей комплементарной копии: к нуклеотиду А прикрепляется нуклеотид Т, к Т — А, к G — С, а к С — 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 кодо- на 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 успевают 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 устареет: 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 (Thewissen J. G. et al. 2006. Developmental basis for hind-limb loss in dolphins and origin of the cetacean body plan. 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 первоисточкам 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 Delbriick), 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 прочесть. 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. Фрэнсис 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 Иозеф Менгеле (Josef Mengele) как гротескную пародию на научные исследования ставит бесчеловечные эксперименты на близнецах. Менгеле пытается разобраться в наследственности, но его теория евгеники оказалась тупиковой и бесплодной ветвью, отвергнутой будущей наукой.

В Дублине в 1943 году, бежавший от Менгеле 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, Уотсона, 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, увлеченный 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 Эйвери (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. Эйвери 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, Эйвери 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).

Эйвери почти удалось раскрыть секрет жизни, но он все еще мыслит категориями химии. «Вся жизнь — это химия», — предположил в 1648 году Ян Баптист ван Гельмонт (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. Эйвери 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 Тьюринг (Alan Turing) подошел к величайшему открытию — принципу работы вычислительной техники. Разобравшись в работе немецкой военной шифровальной машины Лоренца, Тьюринг создает первый компьютер, названный им Colossus. В основу универсальной вычислительной машины Тьюринга легла изменяемая и сохраняемая программа. Никто не осознал в то время, и даже сам Тьюринг, 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 Тьюринг, 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 центромерой 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 чередка 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 *генотипом*. 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 Скл'кч >м 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 Чеком (Thomas Cech) и Сидни Олтменом (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 центромеры хромосомы 1.

В 1989 году за открытие свойств РНК Томас Чек и Сидни Олтмен 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 инфор-

мании быстро терялась в силу стремительного накопления ошибок. Единственным 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 Везе (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 Везе, жизнь уходит к своим истокам многочисленными корнями, а не одним генеалогическим 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 археобактерии — 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 протозоа — простейших одноклеточных животных вроде амебы, 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 Фортерр (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 интроны. 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 свидетельств 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 архебактерии, которые сейчас живут в вулканических гейзерах. Обособленное положение архебактерий по отношению к другим организмам также не вызывает сомнений.

2 Геном. Автобиография вида в 23 гл.

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. ЯЛ/А5103: 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 деления хромосом, но не стал оспаривать число 24. И

только в 1955 году, когда индонезиец Джо-Хин Тьо (Joe-Hin Tjio) переехал из Испании в Швецию, в лабораторию Альберта Левана (Albert Levan), ошибка была обнаружена. Тьо 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 Докинз (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 наиболее 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 интронах 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 со

бытия, 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, датированные 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 волосной 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 является вместилищем 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 отражение 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 выместить поганой метлой человеческое тщеславие» (Huxley T. H. 1863/1901. *Man's place in nature and other anthropologicalessays*, 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, исходя 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

возврат- но-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 лаетоли, 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 лаетоли, которые уже в те времена уверенно передвигались прямо на двух ногах.

Но до сих пор нам известно очень мало. Были люди лаетоли 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

Иохансон (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 Уокером (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 двоюродных 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 потомство. 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 картонный 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 лишенную ядра яйцеклетку человека и помещено в утробу, а рожденный ребенок 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 ребенок все равно останется обезьяной. Пусть он унаследует цитоплазму и митохондрии человека, будет взращен 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 рассказал, 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 Бэтсон (William Bateson) был одним из тех, кого пленили лишь два года назад обнаруженные в архивах и переизданные труды Грегора Менделя (Gregor Mendel). Бэтсон 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.

И До этих пор под мутациями понимали только изменения ^в 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 (Beam 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 наследуем 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 (Hynoisce), 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 Леоша Яначека (Leos Janosek) — 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 первозданной 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 iiber 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, геммули, 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 Фриз (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 Бэтсон выразил мнение многих о том, что только корпускулярная природа наследственности может разрешить многие противоречия теории естественного отбора. Вообще Бэтсон был скандально известной личностью, славившейся своей удивительной непоследовательностью и эгоцентризмом. Он свято верил в то, что эволюция происходит большими скачками от одной формы к другой без каких-либо переходных форм. Эксцентричной 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 Бэтсон, претендуя на роль апостола Нового Завета. — В то же время, результаты последних исследований со всей очевидностью показывают необходимость избавить 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's principles of heredity*. Cambridge University Press, Cambridge).

Но именно потому, что наиболее ярким проповедником идей Менделя стал Бэтсон, 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, впрочем, там противоположные взгляды

никогда не достигали такой диаметральнойности. В 1903 году американский генетик Уолтер Саттон (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 Бэтсон, 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. Бэтсон 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. Тремя годами позже настало время замечательного открытия Лайнуса 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 Декарта). 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 под держивать 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 вождь народов не благосклонен, вовремя успевает уехать из СССР. Он отправляется в Испанию, чтобы принять участие в гражданской войне в составе интернациональной бригаде, 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 Лурия (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 коллегам, переезжает в 1951 году в Кембридж. Судьба столкнула его в Кавендишской лаборатории с такой же яркой личностью,

как он сам, — Фрэнсисом 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 по-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 сродству 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 Докинз (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.

Открытие 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 Маршалл Ниренберг (Marshall Nirenberg) и Иоганн Маттеи (Johann 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 лишенный 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 Арчибальда 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 алкаптонурией 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 Вольфа-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. Каталогные 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 Х 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.

Оджон 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. F. 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 Консепсион (Maria Conception). 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 страдали 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 вонзит в них свои когти» (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).

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 30- 70 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 С и заканчивающихся на G. В итоге к шести известным болезням, вызываемым повторами CAG, добавились другие болезни из той же серии. Так, в начале

mismatching repair mutations in yeast. *Human Molecular Genetics* 4: 349-355).

Возможно, что причина проявления болезни в преклонном возрасте состоит в феномене постепенного накопления повторов. Лаура Манджарини (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 CAA 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 остротой 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 намека 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 Афины, 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 $\frac{3}{4}$ его ребенок не заболеет, чем говорить, что ребенок заболеет с вероятностью $\frac{x}{4}$.

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 Августинов: 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 алкаптонирию, 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 вообще, 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 атопийных 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 Арман Труссо (Armand Trousseau) посвятил астме главу своей книги *Clinique Medicate* (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 невидимых 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 за- Действуются 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, ТЬ2-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 ми-кобактерий уже стимулировало Th1-зависимую систему, которая немного урезонила своих ТЬ2-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) иммуно-глобулин-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 сенной 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, рыщущих 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 обструкции публикацию, 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, рыщущими 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 броские 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 $ADRB_2$, 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 $ADRB_2$ 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 F. 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 $ADRB_2$ оказалось незначительным.

Данные других ученых совершенно 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 $ADRB_2$ 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 *IGF1* (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 было сказано 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 вопросов. 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 Фрэнсис 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. И. Goddard), позаимствовав их у француза Альфреда Бине (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 отделить 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 H. H. 1920. — цит. по кн.: Gould S. J. 1981. *The mismeasure of man*. Norton, New York).

Неудивительно, что с такими взглядами Годдард допускал много перегибов. Он был довольно влиятелен в политических кругах, поэтому добился разрешения тестировать всех приезжающих иммигрантов на острове Эллис. К нему вскоре присоединились единомышленники с еще более радикальными взглядами. Роберт Йеркс (Robert Yerkes) убедил армейский генералитет США в необходимости тестирования миллионов новобранцев, отправляемых на Первую мировую войну. И хотя на результаты тестов никто не обращал внимания, Йеркс набрал достаточную материальную базу для лоббирования идеи, что тестирование интеллекта должно проводиться в национальном масштабе во время приема на работу, чтобы быстро и надежно разделить людей на категории

разного качества. Именно результаты тестирования новобранцев легли в основу дебатов Конгресса США в 1924 году о принятии акта, строго ограничивающего приток иммигрантов из стран Южной и Восточной Европы, которые интеллектуально «менее развиты», чем люди «нордического» типа, доминировавшие в США до 1890 года. В действительности в этих дебатах наука мало кого интересовала. Данный акт был типичным примером расовой предвзятости и национального протекционизма. Но тестирование Иеркса придало происходящему вид научности.

К истории евгеники мы еще вернемся в следующих главах книги, печально только, что эта история привела к полному неприятию какого-либо тестирования интеллекта академическими учеными, особенно работающими в области социальных наук. Когда маятник истории незадолго до Второй мировой войны смел с трибун псевдонаучных расистов, на саму идею наследования интеллекта было наложено табу. Иеркс, Годдард и их соратники совершенно не принимали во внимание индивидуальные особенности развития и воспитания людей, доходило до того, что они предлагали дать ответы на тесты, написанные на английском языке, людям, не говорящим по-английски или не умеющим писать. И глубокая убежденность в том, что знания и способности являются врожденными, не позволяла им критически отнестись к полученным результатам. Но человек как раз отличается от животных своей способностью к обучению. Показатели IQ сильно зависели от того, в какой среде воспитывался человек и чему учился. Очевидность этого влияния и брезгливое отношение ученых к расизму привели к тому, что идея наследования интеллекта вообще перестала рассматриваться.

В идеале наука должна двигаться по пути выдвижения многочисленных версий и гипотез, большинство из которых затем отменяются как ошибочные. Но так почему-то не происходит. Точно так же, как в 1920-х годах в корне пресекались любые идеи о влиянии воспитания на врожденные способности, в 1960-х годах научный мир отказывался признавать любые факты, указывающие на влияние наследственности на интеллект. Удивительно, но в вопросах воспитания и наследования интеллекта ученые гораздо чаще были в плену заблуждений, чем простые люди, руководствовавшиеся здравым смыслом. Любая домохозяйка знала, что воспитание необходимо, но при этом ни у кого не вызывал сомнений вполне очевидный факт наследования способностей. Только ученых постоянно заносило то в одну, то в другую сторону.

Нет ни одного общепризнанного определения интеллекта. Существуют такие понятия, как быстрота мышления, способность к логическому мышлению, память, словарный запас, математические способности, усидчивость. Все это признаки интеллекта, но редко все они сочетаются в одном человеке. Гений может творить глупости в обычной жизни, плохо разбираться в искусстве и неумело водить машину. Футболист, имевший посредственные оценки во время

учебы в школе, способен мгновенно оценить обстановку на поле и сделать выигрышный пас. Музыкальный слух, способности к иностранным языкам и даже способность понимать других людей не всегда сочетаются с математическими и инженерными талантами. Ховард Гарднер (Howard Gardner) выдвинул идею множественной интеллектуальности, согласно которой интеллект представляет собой сумму отдельных талантов. Роберт Штернберг (Robert Sternberg) предложил выделить три независимых типа интеллекта: аналитический, творческий и прикладной. При постановке аналитических задач дается четкое определение условий и указывается набор инструментов, необходимых для решения. Аналитические задачи имеют только одно правильное решение, не связанное с реальной жизненной ситуацией и каким-либо практическим применением. Типичный пример аналитической задачи — школьные экзамены. Напротив, прикладные задачи, не имеющие четких предварительных условий, проистекают из жизненных проблем. У таких задач может быть несколько решений, имеющих разную степень эффективности. Уличный бразильский подросток может совершенно не знать школьной математики, но легко считать в уме, когда ему это нужно. С помощью IQ не удастся измерить способности жокея. Школьники Замбии легко справляются с тестами-головоломками, требующими пространственного мышления, но пасуют с ответами на бумаге, английские школьники — их прямая противоположность.

Школа уделяет особое внимание аналитическим, а не прикладным проблемам. Так же подбираются вопросы для тестирования IQ. Хотя форма и содержание тестов могут меняться, они всегда рассчитаны на людей определенного склада ума. Можно ли сделать вывод, что IQ — это случайное число, не имеющее ничего общего с интеллектом? Несмотря на все недостатки и ограниченность IQ, что-то этот коэффициент все-таки измеряет. Если сопоставить результаты тестирования по разным тест-системам, то вы обнаружите четкую ковариацию. В 1904 году математик Чарльз Спирмен (Charles Spearman) впервые указал на то, что дети, успевающие по одному предмету, обычно успевают и по другим. Могут существовать разные типы интеллекта, но между ними, безусловно, есть корреляция. Спирмен назвал этот коэффициент корреляции «общим интеллектом» и обозначил буквой g . Не все соглашались со Спирменом. Одни считали его «общий интеллект» лишь статистическим выкрутасом, другие, наоборот, верили в то, что наконец у слов «умный» и «дурной» появилось свое измерение. Дальнейшая практика показала, что коэффициент интеллекта g действительно больше других коэффициентов соответствует реальной успеваемости учеников в старших классах. Четкая зависимость была установлена между g и скоростью выполнения задач. Другими словами, люди с более высоким коэффициентом g быстрее воспринимают задачу и находят правильное решение. Кроме того, оказалось, что коэффициент общего интеллекта сохраняется неизменным на протяжении всей жизни, от 8 до 80 лет. Конечно, объем знаний меняется, но вычисленная статистически общая интеллектуальная способность остается неизменной. Есть данные о том, что даже

способность грудного ребенка быстро реагировать на внешние стимулы коррелирует с высокими показателями IQ во взрослом возрасте, хотя трудно представить, каким образом такие исследования были проведены. Тем не менее с уверенностью можно сказать, что есть прямая зависимость между общим интеллектом и оценками школьников на экзаменах, а также их способностью более полно усваивать школьный материал (Neisser U. et al. 1996. *Intelligence: knowns and unknowns. American Psychologist* 51: 77-101).

Это не оправдывает фатализм во взглядах на образование. Большие различия в общей успеваемости учеников разных школ и разных стран четко указывают на огромное значение хорошо поставленного обучения школьников. «Гены интеллекта» не могут работать в вакууме. Для развития и реализации врожденного интеллекта нужны постоянные внешние стимулы.

Давайте все же попробуем, каким бы глупым и предвзятым это не казалось, принять за основу предположение о том, что интеллект можно измерить с помощью набора тестов и выразить коэффициентом общего интеллекта *g*. Действительно интересен факт, что, несмотря на все погрешности и несовершенства системы тестирования, вычисляемый коэффициент доставался стабильным и соизмеримым в ряде независимых исследований. Если достоверная статистическая зависимость между IQ и некоторыми генами прослеживается даже сквозь «туман несовершенных измерений», как сказал об этом Марк Филпотт (Mark Philpott), то это тем более доказывает, что генетическое наследование интеллекта действительно существует (Philpott M. 1996. *Genetic determinism*. In Tam H. (ed.). *Punishment, excuses and moral development* Averbury, Aldershot). Кроме того, в настоящее время используются значительно более объективные тесты, в которых делается поправка на национально-культурные особенности и профессиональную специфику.

В 1920-х годах, во времена расцвета вульгарной евгеники, не было никаких экспериментальных подтверждений наследования интеллекта. Была лишь слепая вера радетелей за генетическую чистоту, основанная на голых предположениях. Сегодня у нас уже есть результаты научных наблюдений за совместным развитием родных и приемных детей. Правда, эти результаты, как вы увидите далее, хотя и подтверждают некоторую наследуемость способностей, оказались довольно неожиданными.

В 1960-х годах в Америке близнецов-сирот часто разделяли с самого рождения и отдавали на воспитание в разные семьи. Обычно так поступали без какого-либо умысла, но известны случаи, когда одержимые ученые заранее планировали и осуществляли такие эксперименты, чтобы проверить (а точнее, всем доказать), что на развитие ребенка влияет исключительно воспитание и окружающая среда, но никак не гены. Наиболее известный случай произошел в НьюЙорке, когда один психолог-фрейдист с наклонностями инквизитора

разделил при рождении двух девочек,

Бет (Beth) и Эми (Amy). Эми была отдана на воспитание бедной, страдающей ожирением и комплексами неполноценности женщине, не отличавшейся любовью к приемной дочери. Не трудно предугадать, что Эмми, в соответствии с теорией Фрейда, выросла нервной и замкнутой. Однако имелось одно обстоятельство: Бет повторяла свою сестру в мельчайших деталях, несмотря на то, что выросла в семье богатой, общительной, любящей и радушной женщины. Не было отмечено никаких существенных отличий в характере и способностях Эми и Бет, когда они вновь воссоединились через 20 лет. Вместо того чтобы доказать исключительность воспитания в деле развития личности, эксперимент показал могучую силу инстинктов, заложенных в нас (Wright L. 1997. *Twins: genes, environment and the mystery of identity*. Weidenfeld and Nicolson, London).

Наблюдения над разделенными близнецами, начатые сторонниками детерминизма воспитания и окружающей среды, были продолжены учеными, находящимися по другую сторону баррикады, в частности Томасом Боучардом (Thomas Bouchard) в университете Миннесоты. Начиная с 1979 года он разыскивал по всему свету разделенные пары близнецов и сводил их вместе, по ходу дела проводя тестирование IQ. Другие ученые в это же время проводили наблюдение над приемными детьми, сравнивая их IQ с показателями приемных родителей и их родных детей. Сведя результаты всех исследований и просуммировав данные о десятках тысяч людей, ученые составили таблицу, показанную ниже. Цифры обозначают процент корреляции: 100% — полная идентич

ность, а 0% — совпадения в пределах случайности.

Повторное тестирование одного и того же человека 87

Однояйцовые близнецы, выросшие вместе 86

Однояйцовые близнецы, выросшие раздельно 76

Разнояйцовые близнецы, выросшие вместе 55

Родные братья и сестры 47

Родители и дети, живущие в одной семье 40

Родители и дети, живущие раздельно 31

Приемные дети, выросшие вместе 0

Случайно выбранные люди 0

Неудивительно, что максимальная корреляция обнаружена у однояйцовых близнецов, выросших вместе. Поскольку они имеют одни и те же гены, одну утробу и одну семью, их показатели неотличимы от результатов, полученных при повторном тестировании одного и того же человека. Разнояйцовые близнецы, появившиеся из одной утробы, но генетически не более сходные друг с другом, чем обычные братья, уже не показывают такого совпадения в развитии. И все же уровень совпадений выше, чем у братьев и сестер, родившихся в разное время. Это свидетельствует о том, что события, происходящие в первые месяцы жизни, или еще до рождения, когда дети находятся в утробе матери, оказывают влияние на все последующее развитие человека. Не менее впечатляют результаты сравнения уровня развития приемных детей, выросших в одной семье, — 0%. Одинаковое воспитание и обстановка не оказывают никакого влияния на IQ (Scarr S. 1992. Developmental theories for the 1990s: development and individual differences. *Child Development* 63:1-19).

Важность внутриутробного развития была признана только недавно. В соответствии с проведенными исследованиями 20%-я корреляция в развитии интеллекта близнецов объясняется тем, что они родились из одной утробы, тогда как у обычных братьев и сестер тот факт, что у них была общая мать, дает только 5%-ю корреляцию в развитии интеллекта. Различие объясняется тем, что близнецы в пренатальный период оказывались под влиянием одних и тех же факторов, которые определили их дальнейшее развитие, т.е. наше развитие до рождения оказалось почти в четыре раза важнее всего последующего воспитания и обучения. Другими словами, даже та часть нашего интеллекта, за развитие которой отвечает воспитание, а не природа, всецело зависит от условий, в которых мы находились в утробе матери. Развиваясь, ребенок выполняет программу, заложенную в нем природой, но выполнение этой программы идет через воспитание. Именно потому, что ребенок развивается по индивидуальной программе, не следует делать скоропалительных выводов о его способностях, пока ребенок не вырос (Daniels M. et al. 1997. Of genes and IQ. In Devlin B. et al. (eds). *Intelligence, genes and success*. Copernicus, New York).

Но все это противоречит здравому смыслу. Неужели наше развитие не зависит от прочитанных книг и отношений в семье и школе? В действительности тут нет явного противоречия. В конце концов, разве нельзя объяснить наследственностью тот факт, что в одной семье умные родители и дети любят читать книги, вместо того чтобы утверждать, что именно чтение книг сделало их умными. За исключением наблюдений за развитием родных и приемных детей, пока не проводились никакие дополнительные исследования, которые могли бы четко разграничить наследственное развитие и семейное воспитание. Результаты наблюдений над родными и приемными детьми свидетельствуют в пользу генетической предрасположенности к умственному труду. Но и здесь возможна ошибка: слишком узок был социальный слой, в котором проводились исследования. В основном это были белые американские семьи среднего класса с

очень малой долей бедных и негритянских семей. Но все американские семьи среднего класса почти не отличаются по числу прочитанных книг, условиям жизни и качеству обучения в школе. Возможно, поэтому влияние книг, учебников и семейного воспитания нивелировалось в этих исследованиях.

Все эти исследования показали, что примерно половина нашего интеллекта наследуется, а около 40% находится под влиянием среды обитания, которую мы разделяем с нашими братьями и сестрами, т.е. под влиянием семьи. На остальные 10% приходится пренатальное влияние, школа, хорошие друзья и дурные компании. Но и с этим нельзя полностью согласиться. Как ваш интеллект, так и влияние на него наследственных факторов, могут меняться. По мере того как мы растем и набираемся опыта, влияние генов на наш интеллект тоже *растет*. Что? Но это же полная чушь! Тем не менее факты показывают, что если развитие ребенка лишь на 50-55% определяется наследственностью, то интеллектуальный уровень взрослого на 75% зависит от врожденных способностей. По мере того как мы взрослеем, постепенно реализуется наша программа развития, которая сбрасывает с себя, как шелуху, постороннее влияние. Когда мы вырастаем, мы выбираем ту среду обитания, которая больше соответствует нашим внутренним тенденциям, вместо того чтобы подстраиваться под существующие реалии, как в детстве. Мы можем сделать следующие выводы: наследуется не ум, а способность к развитию, причем внешние факторы не столько влияют на внутреннее развитие человека, сколько подталкивают его к поиску места, где бы он находился в гармонии со своим внутренним миром. Наследственность не означает неизменность.

Фрэнсис Гальтон, о котором мы уже говорили в этой главе, приводил одну очень интересную аналогию: «Дети часто забавляются тем, что бросают в небольшие ручейки веточки и наблюдают, как несет их течение. Вот сучок остановился, зацепившись за какое-то препятствие, потом за другое, затем его подхватил поток и стремительно понес вперед. Можно придавать особое значение тому или иному событию и рассуждать о том, какую большую роль в судьбе сучка сыграли непредвиденные случайности. В это время все сучки будут уноситься ручьем вдаль, и если взять достаточно большой промежуток времени, то их средняя скорость будет совершенно одинаковой». Усиленная школьная программа и дополнительные занятия, безусловно, повлияют в лучшую сторону на развитие интеллекта ребенка, но лишь в краткосрочной перспективе. После завершения школы интеллектуальные способности будут выравниваться, достигая с возрастом того уровня, который был установлен природой.

Если вы согласились со справедливостью критики того, что роль наследования интеллекта была преувеличена в экспериментах, ограниченных одним социальным классом, тогда вы должны признать, что роль наследственности возрастает в современном обществе, где различия между классами постепенно стираются. Действительно, по иронии судьбы в обществе,

где успех человека определяется его способностями, а не происхождением, именно происхождение, т.е. унаследованный интеллект, начинает играть особо важную роль. В прошлом жизнь впроголодь и тяжелый изнурительный труд приводили к тому, что бедный человек не достигал уровня, уготованного ему природой. Сегодня благодаря тому, что в развитых странах решена проблема по обеспечению всех слоев общества достаточной и доступной пищей, различия в способностях и достижениях индивидуумов можно объяснить только различиями в наследственности. Другое дело, можно поспорить о том, насколько соответствуют друг другу способности, успех и интеллигентность, на которую как раз и влияют качество школы и семейного воспитания. Общество равных возможностей не делает людей одинаково воспитанными, скорее наоборот. И все же, следует признать правильность парадоксальной идеи: в обществе равных возможностей гены играют большую роль.

Наследственностью можно объяснить различия в интеллекте у отдельных людей, но не групп людей. Интеллект наследуется примерно одинаково у разных народов и рас. Но логически не верным будет предположить, что если различия в IQ между людьми на 50% определяются наследственностью, то в основе различий среднего IQ между неграми и белыми или между европейцами и выходцами из Азии также лежит генетика. Проведенные исследования, результаты которых опубликованы в книге *The bell curve* (Кривая колокола) тоже не подтвердили это предположение. Есть отличие в значениях IQ негров и белых в пользу последних, но нет данных о том, что это наследуемое различие. Действительно, в процессе наблюдений за развитием темнокожих детей, усыновленных белыми семьями, не было отмечено достоверных отличий в IQ между темнокожими и белокожими детьми (Herrnstein R. J., Murray C. 1994. *The bell curve*. The Free Press, New York).

Если интеллект наследуется, то должны быть гены, влияющие на него. Трудно предположить, сколько таких генов может быть в геноме. Одно ясно, что это должны быть изменчивые гены, т.е. они должны быть представлены в геномах людей в разных вариантах, иначе генетическое наследование интеллекта никак не проявит себя. Действительно, в геноме могут находиться гены чрезвычайно важные для развития интеллекта, но одинаковые у всех людей. Такие гены не могут объяснить различий в интеллекте с точки зрения наследования. Например, у меня пять пальцев на руке, как и у других людей, потому что это предопределено генетически. Если мы соберем всех людей, у которых меньше пальцев на руке, то 90% или даже больше составит результат несчастного случая, а не наследственности. Мы установим, что наличие четырех пальцев на руке — это не наследуемый признак, даже несмотря на то что развитие конечностей у зародыша контролируется генетически. Другими словами, генетическая предопределенность и наследование — это не одно и то же. Наследственные признаки мы можем изучать только в том случае, если между ними есть отличия. Так, Роберт Пломин в серии экспериментов с ДНК

детей- вундеркиндов выявил изменчивый ген. Это не означает, что данный ген — самый важный для развития интеллекта. В геноме наверняка есть гораздо более важные гены, влияющие на развитие мозга, но именно поэтому они консервативны и редко меняются или не меняются никогда.

Ген *IGFJ1*, найденный Пломином на длинном плече хромосомы 6, на первый взгляд не очень подходит на роль «гена интеллекта». До открытия Пломина этот ген был знаменит своей связью с раком печени. Его можно было бы назвать «геном рака печени», если следовать неправильной традиции именовать гены по болезням, которых они в действительности не вызывают. Когда-нибудь ученые установят, является ли функция подавления рака печени основной у этого гена, а влияние на интеллект — побочной, или наоборот. Биохимическая функция белка, кодируемого этим геном, почти ничего не говорит нам о его назначении: «внутриклеточное транспортирование фосфорилированных ферментов лизосом от комплекса Гольджи и клеточной стенки к лизосомам». Это всего лишь транспортный фургон. Ни слова об ускорении шевеления извилинами мозга.

Ген *IGFJ1* имеет гигантские размеры — 7 473 буквы, но этот текст разбит на фрагменты на участке хромосомы длиной в 98 000 пар нуклеотидов. Смысловые фрагменты разделены бессмысленными интронами (точно так же, как текст журнала постоянно прерывается навязчивой рекламой). Посредине гена есть участок повторяющихся элементов, причем количество повторов склонно меняться у разных людей. Возможно, этот варибельный участок оказывает влияние на уровень интеллекта. Поскольку продукт этого гена косвенно связан с инсулином и процессами усвоения сахара, возможно, тут есть определенная связь с данными о том, что люди с высоким IQ отличаются более эффективным потреблением углеводов мозгом. В исследованиях добровольцам предлагалось освоить компьютерную игру «Тетрис». У людей с высоким IQ при этом отмечалось более интенсивное потребление глюкозы мозгом. Но это лишь предположение. Ген Пломина, если в ходе дальнейших исследований вообще удастся подтвердить его связь с интеллектом, может оказывать влияние, используя для этого множество других опосредованных путей (Haier R. et al. 1992. Intelligence and changes in regional cerebral glucose metabolic rate following learning. *Intelligence* 16: 415-426).

Важность открытия Пломина состоит в том, что впервые удалось перейти от косвенных доказательств наследуемости интеллекта, базирующихся на сравнительном анализе развития близнецов и приемных детей, к прямому изучению ковариаций отдельных генов и уровня интеллекта. Одна вариация гена почти вдвое чаще встречается в геномах талантливых детей в лагере штата Айова по сравнению со средними значениями для всей популяции — результат, который вряд ли можно объяснить случайностью. Но влияние этого гена на интеллект ограничено. Его воздействием можно объяснить повышение коэффициента IQ лишь на 4 балла. Этот ген точно нельзя назвать геном

гениальности. По результатам исследования в Айове Пломин выделил еще десяток генов — кандидатов на роль стимуляторов интеллекта.

Возвращение к идее наследования интеллекта все еще вызывает чувство брезгливости и неприятия в научных кругах. Уж очень резонансной была практика вульгарной евгеники в 20-х и 30-х годах прошлого столетия. Например, Стефан Джей Гоулд (Stephen Jay Gould), критикуя новую волну увлечения наследованием интеллекта, отмечает: «Частичное наследование низких показателей IQ может быть исправлено улучшенной системой образования, а может и нет. Сам факт наследования не дает никакого ответа на этот вопрос». Действительно, проблема может оказаться в том, что люди, узнав о наследовании интеллекта, воспримут эту идею слишком пессимистично относительно роли и важности воспитания. Обнаружение мутаций, лежащих в основе таких проблем с обучением, как, например, дислексия, не дает права учителям отказываться от подобных учеников как безнадежных. Наоборот, это должно быть стимулом для поиска особых методов обучения детей, страдающих дислексией (Gould S.J. 1981. *The mismeasure of man*. Norton, New York).

Действительно, ведь даже Альфред Бине (Alfred Binet), который разработал первый тест интеллекта, говорил, что данное тестирование предназначается не для того, чтобы обосновать первенство одаренных детей, а для того, чтобы вовремя выявить отставание в развитии детей и уделить особое внимание их развитию. Пломин приводит самого себя как пример удачной работы системы тестирования. Он был единственным из огромной чикагской семьи, состоящей из тридцати двух родных и двоюродных братьев и сестер, кто получил высшее образование. Он благодарит судьбу за то, что его высокие показатели тестирования в школе убедили родителей выделить деньги на учебу в колледже. Американская гордость за свою систему тестирования резко контрастирует с британским неприятием этой системы. Не долго просуществовавший и завоевавший дурную славу своей необъективностью эксперимент с экзаменом Кирила Барта (Cyril Burt) — это, пожалуй, единственный случай, когда в систему британского образования было допущено тестирование интеллекта. Если в Англии о тестировании вспоминают как о величайшей глупости, в результате которой талантливые дети отправлялись в школы второго уровня, то в США тестирование рассматривают как путевку в жизнь для талантливых детей из бедных семей.

Следует раз и навсегда понять, что смысл наследования интеллекта состоит вовсе не в разделении людей на группы разного качества. Противопоставление Гальтоном природы и обучения не должно найти ложного толкования, как, например, в идеях измерения интеллекта и потенциальных способностей человека путем измерения пропорций его тела. В середине прошлого века всерьез рассматривались теории, согласно которым люди с высоким IQ отличаются от остальных большей симметричностью ушей. Мерилами

интеллекта также выступали общая симметричность тела, ширина стопы и лодыжки, длина пальцев, размер грудной клетки и высота лба. Глупость состояла не в поиске корреляций, а в том, что их применение было обязательным для вынесения вердикта.

Интерес к замерам пропорций тела с целью использования их в качестве показателей общего развития возродился в 1990-е годы. Асимметричность нашего тела вполне естественна. Например, сердце у большинства людей находится в грудной клетке слева от средней линии тела. Но асимметричность отдельных частей тела совершенно индивидуальна. Например, левое ухо может быть немного больше чем правое, или наоборот. Степень асимметричности может выступать показателем воздействия разных стрессов на организм во время развития: инфекции, токсины, плохое питание. Можно предположить, что у людей с высокими показателями IQ тело действительно более симметрично, поскольку организм в утробе и в детские годы подвергался меньшим стрессам или лучше справлялся с ними. А устойчивость к стрессам — это наследуемый признак. Таким образом, «гены интеллекта» совсем не обязательно должны быть связаны с развитием мозга. Те гены, которые оказывают влияние на устойчивость организма и его способность противодействовать инфекциям, также опосредованно влияют на уровень интеллекта. Вы наследуете не интеллект, а способность развить свой мозг до определенного уровня при благоприятных условиях. Можно ли при этом четко противопоставить природу и обучение?

Видимо нет (Furlow F. B. et al. 1997. Fluctuating asymmetry and psychometric intelligence. *Proceeding of the Royal Society of London, Series B* 264: 823-829).

В подтверждение того, что наследуется не интеллект, а способность к развитию, можно привести известный эффект Флинна. Ученый и политик из Новой Зеландии Джеймс Флинн (James Flynn) обратил внимание на то, что показатели IQ возрастают с каждым годом во всех странах мира со средней скоростью 1 балл за десятилетие. Почему так происходит, трудно сказать. Возможно, это та же причина, которая ведет к увеличению роста людей, — лучшее питание в детстве. Например, когда в одной из деревушек Гватемалы рацион питания детей был обогащен белками за 10 лет показатели IQ существенно возросли — эффект Флинна в миниатюре. Но показатели IQ продолжают расти также в развитых странах, где проблема с питанием уже давно решена. Вряд ли объяснением может послужить совершенствование образования. Различные нововведения в школах оказывают лишь временный эффект, причем не всегда положительный. Кроме того, IQ возрастает значительно быстрее, чем меняется система образования. Мышление изменяется также качественно. Наибольший прогресс наблюдается в ответах на вопросы, требующие абстрактного мышления. Улрик Нейссер (Ulric Neisser) полагает, что эффект Флинна связан с насыщением нашей повседневной жизни

многочисленными визуальными источниками информации: цветными фотографиями, рекламой, фильмами и пр., — что часто замещает собой получение информации из текстовых источников. Развитие ребенка сейчас в большей степени находится под воздействием зрительных образов, что способствует более быстрому развитию интеллекта (Neisser U. 1997. Rising scores on intelligence tests. *American Scientist* 85: 440-447).

Но как увязать эффект Флинна и другие влияния внешней среды на интеллект с данными, полученными в экспериментах с близнецами и приемными детьми, которые свидетельствуют о доминирующем влиянии наследственности

на интеллект? По словам Флинна, тот факт, что за последние 50 лет средний уровень IQ возрос на 15% говорит либо о том, что в 1950-х годах было больше тупиц, либо о том, что сейчас стало больше гениев. Поскольку о культурном ренессансе в наши дни говорить не приходится, Флинн заключает, что в IQ нет ничего генетически наследуемого. Интересно также замечание Нейсера о том, что повышается не общий уровень интеллекта, а лишь его части, находящейся под влиянием быстро изменяющейся внешней среды. Но это не исключает того, что базовая предрасположенность к умственному развитию может наследоваться. За два миллиона лет развития общественно-культурных отношений людей человеческий мозг мог обогатиться (путем естественного отбора) в дополнение к наследуемым формам интеллекта способностями развиваться под влиянием передающихся из поколения в поколение знаний и традиций. Развитие ребенка происходит как под влиянием внешних факторов, так и в соответствии с заложенной в нем генетической информацией. Причем, взрослея, человек все в большей степени старается найти в окружающем мире соответствие со своими склонностями или изменить его. Если у человека руки работают лучше, чем голова, он ищет им применение, тогда как «книжный червь» будет искать книги. Гены определяют склонности, но не способности. В конце концов, даже более простые вещи, например близорукость, обуславливается не только генетически заданной формой глазного яблока, но и привычками, работой, окружающей средой. Чтобы прекратить спор, длящийся уже столетие, следует признать, что «гены интеллекта» дарят человеку не гениальность, а путь к ней.

Последние открытия подтверждают теорию наследования интеллекта. Недавно был открыт новый ген DTNBP1, опять таки на хромосоме 6, мутации в котором приводят либо к гениальности, либо к шизофрении (Burdick K. E. et al. 2006. Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability. Human Molecular Genetics 15: 1563-1568). Интересно, что мутации в смежных с ним генах связывают с развитием дислексии и проблемами с чтением, о чем речь пойдет в следующей главе.

Представление о том, что гены определяют строение тела, не ново и давно всеми признано. Сложнее принять тот факт, что поведение особи также

контролируется генами. Но я постараюсь убедить вас, что на хромосоме 7 лежит ген, в котором записан не внешний признак, а поведенческий акт — инстинкт, причем очень важный инстинкт, лежащий в основе человеческой культуры.

Хромосома 7 Инстинкт

Термин «инстинкт» чаще применяют к животным: лосось, который ищет ручей, где родился; оса-наездник, в точности повторяющая сложное поведение своей давно исчезнувшей прародительницы; молодые ласточки, точно знающие, куда лететь к местам зимовки — все это проявления инстинкта. Человек не очень-то полагается на инстинкты. На смену им пришли обучение, творчество, культура и сознание. Все, что мы делаем, — это результат наших решений, воли нашего мозга и промывания мозгов нашими родителями. На наш разум нацелены психология и другие социально-общественные науки. Если нашими поступками и делами управляем не мы с вами, а бездушные гены, чем же является наша воля? Социологи и философы давно уже пытаются втиснуть волю личности в рамки какой-нибудь целесообразности: сексуальной — по Фрейду, социально-экономической — по Марксу, классовой — по Ленину, культурно-этнической — по Боасу (Franz Boas) и Мид (Margaret Mead), причинно-следственной — по Уотсону (John Watson) и Скиннеру (B. F. Skinner), лингвистической — по Сапиру

(Edward Sapir) и Ворфу (Benjamin Whorf). Более чем на столетие философы завладели умами человечества, убедив всех в том, что наша воля — это продукт общественно-социальной рациональной закономерности, и это отличает нас от животных, живущих по инстинктам.

Но в период с 1950 по 1990 год глобальные социальные теории рушились одна за другой. Фрейдизм надорвался на психоаналитическом лечении маниакальных депрессий, терпя в течение 20 лет одно поражение за другим. Марксизм завалило Берлинской стеной. Научные доказательства Маргарет Мид оказались подтасовкой фактов и актерской игрой заранее нанятых людей (Freeman D. 1983. *Margaret Mead and Samoa: the making and unmaking of an anthropological myth*. Harvard University Press, Cambridge, MA). Потерпела также фиаско рациональная теория о том, что в основе эмоциональных отношений лежит материальный рационализм. В 1950 году в Висконсине было описано наблюдение за детенышем обезьяны. Маленькая обезьянка больше всего была привязана и нежно относилась к обезья- не-кукле — первому объекту, который детеныш увидел сразу после рождения, но от которого не получал никаких материальных благ. Первое наше чувство — любовь и привязанность к матери — является примером врожденного поведения (Harlow H. F. et al. 1971. From thought to therapy: lessons from primate laboratory. *American Scientist* 59: 538-549).

Какую же роль инстинкты играют в нашей жизни? Один из первых

психологов Уильям Джеймс (William James) считал, что инстинктов у нас ничуть не меньше, чем у животных, но они скрыты под слоем вторичных поведенческих реакций, хотя и создают основу того, что мы называем привычки и навыки. Почти через 100 лет гипотезы Джеймса нашли подтверждение в работах лингвиста Ноама Хомски (Noam Chomsky), который показал, что разговорная речь в равной степени является как продуктом культуры, так и врожденных инстинктов человека. Тут Хомски переключается с Дарвином, определившим речь как «инстинктивную тенденцию к освоению искусства».

Проведя сравнительный анализ многих языков мира, Хомски сформулировал принципы формирования разговорной речи, которые можно назвать универсальной грамматикой. Когда ребенок учится говорить, слова и фразы раскладываются у него в голове по уже готовым полочкам. Это означает, что часть мозга генетически предрасположена к усвоению и использованию речи. К сожалению, словарный запас не кодируется генами, иначе мы все говорили бы на одном языке. Утверждение Хомски о наследовании способности к устной речи базировалось не на биологических, а исключительно на лингвистических исследованиях. Он обнаружил некоторые общие закономерности формирования фраз, которые усваиваются с раннего детства без какого-либо обучения. Обычно мы этого не замечаем, но даже в возгласах ребенка, который еще не научился говорить, уже присутствует своя грамматика, благодаря чему мама может догадаться о том, что ребенок хочет выразить.

Предположение Холмски было подтверждено в последующие десятилетия серией исследований, которые проводились не только в области лингвистики. Все сводилось к тому, что для усвоения языка ребенку необходим «языковой инстинкт». Этот термин принадлежит психологу и лингвисту Стивену Пинкеру (Steven Pinker), о котором говорили как о единственном лингвисте, способном свои лингвистические знания с успехом применять в литературном творчестве. Пинкер также старательно собирал и сравнивал все современные и древние языки. Он пришел к выводу о том, что все народы мира говорят на языках, имеющих примерно одинаковый словарный объем и сходных по грамматической сложности, включая народы, проживающие на затерянных полинезийских островах еще с каменного века. Если общие грамматические закономерности и теряются в официальной грамматике языка, они прослеживаются в разговорной и жаргонной речи. Как, например, двойное отрицание «никто не должен этого делать», естественное для русского и французского языков, но недопустимое в английском, все равно используется в повседневной речи и в языке детей. Если мы проследим, как дети коверкают слова, то заметим, что они просто образуют слова в соответствии с существующими грамматическими принципами, хотя от взрослых таких слов они никогда не слышали. В отличие от устной речи, которую ребенок осваивает самостоятельно за несколько лет, процесс обучения правописанию протекает гораздо дольше. Ребенку приходится усваивать правила, которые не были заложены от рождения.

Врожденным также является абстрактное восприятие слов. Никто не объясняет ребенку, что «чашка», это не только тот предмет, который сейчас у него в руках, но и все другие похожие предметы, независимо от того, из какого материала они сделаны. Ребенок схватывает это на лету.

Интересно, что в наше время, когда человек стал создавать компьютеры, которыми можно управлять с помощью слов, стало еще более очевидно, что прежде чем обучить компьютер языку, в него нужно заложить соответствующую программу не только распознавания, но и грамматического разбора полученной звуковой информации. Другими словами, у компьютера должен быть «инстинкт» к освоению речи. Дети тоже рождаются с заложенной программой, в которой уже четко определены основные грамматические правила формирования речи.

Наиболее яркими доказательствами инстинктивного формирования речи стали примеры образования новых наречий в результате слияния слов нескольких языков. Один такой пример был описан Дерекком Бикертоном (Dereck Bickerton). В XIX веке на Гавайи приехало много иностранных рабочих, говорящих на разных языках. Поскольку им нужно было как-то общаться друг с другом, возник суржик из слов и выражений. Это было совершенно дикое смешение языков, происходившее без определенных правил, что затрудняло как изложение мысли, так и ее восприятие. Но все изменилось уже в следующем поколении. В процессе общения между детьми сформировались четкие грамматические правила, что сделало язык более эффективным в качестве средства общения. В результате образовалось креольское наречие. Бикертон утверждал, что суржик превратился в креольский язык только благодаря инстинктивному чувству грамматики у детей, которое уже было утрачено взрослыми.

Другой интересный случай произошел в Никарагуа, где в 1980 году была образована школа-приют для глухонемых детей. Обучение их восприятию речи по губам шло со скрипом, видимо, потому что этим никто особо не занимался, и дети были предоставлены сами себе. Играя во дворе, дети стали применять язык знаков, частично почерпнутых из общения вне школы, частично придуманных самими детьми. Вновь сначала образовался суржик, сложный для восприятия участниками беседы. Но бурное развитие языка происходило в среде самых маленьких детей. Через несколько лет они сформировали свой язык жестов, который отличался такой же сложностью и строгостью правил, экономичностью и эффективностью, как любой другой язык. Хочу обратить внимание, что дети изобрели этот язык, а не были ему обучены. Это еще один пример реализации на практике инстинкта освоения устной речи. Детская способность к усвоению языков, к сожалению, утрачивается с возрастом. Вот почему нам так трудно даются иностранные языки, или даже диалекты родного языка. У нас уже нет инстинкта. (Это также объясняет то, что иностранные языки легче изучать в общении, а не по правилам, изложенным в учебниках. Информация,

воспринимаемая органами слуха, направляется в нужные области мозга, тогда как заученные правила слабо связаны с инстинктивным чутьем грамматики.) Мозг не только человека, но и других животных устроен так, что обучение возможно или эффективно только в определенном возрасте. Зяблик, например, может научиться песне своего вида, только если слышит ее в юном возрасте. Причем песне другого вида птиц он не обучится — еще один пример врожденной предрасположенности. Доказательством того, что инстинкт к усвоению грамматики у детей работает только в раннем детстве, может послужить следующий печальный пример. Не так давно в Лос-Анджелесе из заточения в маленькой комнатухе была вызволена девочка Джени (Genie), где ее продержали родители 13 лет с момента рождения практически без общения с людьми. Она знала только два выражения: «Stop it» (Прекрати) и «No more» (Хватит). После того как ее освободили из этого ада, Джени быстро пополнила свой словарный запас другими словами, но так и не научилась образовывать из них предложения. Период, когда работал инстинкт, был пропущен.

Ложные идеи живут долго, и мнение о том, что речь является социальным явлением, под влиянием которого развивается мозг, также не спешит умирать. Уже давно развенчаны такие классические примеры, как, например, утверждение того, что поскольку в языке Хопи нет времен, то и в воображении представителей этого народа нет концепций прошлого и будущего, — это была ошибка ученого, плохо знавшего индейцев Хопи. Тем не менее идея о том, что мозг формируется под влиянием речи, а не наоборот, продолжает владеть умами философов и социологов.

Хопи — группа индейских племен, проживающих в резервациях штата Аризона и до сих пор сохранивших свою культуру.

Исходя из этой концепции, злорадство должно быть присуще только тем народам, в чьих языках присутствует слово, обозначающее это понятие (русским или немцам — *Schadenfreude*, но не англичанам и американцам) (Pinker S. 1994. *The language instinct: the new science of language and mind*. Penguin, London).

Наблюдение за собственными детьми поможет убедиться в том, что речь у них развивается в определенной последовательности, с ошибками, характерными для детского языка, независимо оттого, насколько часто вы разговариваете с ребенком, или он просто слушает прохожих, лежа в коляске.

В ходе исследований, проведенных с близнецами, было показано, что проблемы, связанные с овладением родным языком, являются наследственными (Dale P. S. et al. 1998).

Genetic influence on language delay in two-year-old children. *Nature Neuroscience* 1: 324-328). Еще более веские доказательства предоставляют

невропатологи и генетики. Люди, перенесшие инсульт, часто теряют дар речи, хотя и продолжают слышать. Точно известна область мозга, контролирующая речь (имеется в виду не мышечная функция языка и гортани, а способность облекать предметы и понятия в форму слов). У большинства людей эта область находится в левом полушарии головного мозга; она задействована даже у глухонемых, изъясняющихся с помощью знаков, хотя в этом случае работают также некоторые области правого полушария (Paulesu E., Mehler J. 1998. Right on in sign language. *Nature* 233-234).

Если один из центров мозга поражается вследствие заболевания или травмы, возникает дефект речи, называемый афазией Брока, — неспособность использовать и понимать фразы, кроме самых простых, хотя восприятие смысла отдельных слов сохраняется. Так, страдающий афазией сможет ответить на вопрос «Можно молотком забить гвоздь?». Однако ответ на вопрос «Льва загрыз тигр. Кто из них умер?» вызовет у него затруднения, поскольку сначала нужно разобраться в грамматической конструкции первого предложения, а с этим может справиться только строго определенная область мозга. Повреждение другого центра — области Вернике — оказывает почти противоположный эффект: больной произносит бесконечные тирады слов, в которых почти отсутствует смысл. Получается так, что в области Брока генерируется речь, а в области Вернике речь обретает смысл. И это еще далеко не все центры мозга, участвующие в управлении речью. Так, есть еще хорошо известная островковая доля большого мозга, поражение которой вызывает дислексию (Carter R. 1998. *Mapping the mind*. Weidenfeld and Nicolson, London).

Известны два генетических заболевания, влияющих на речь. В случае синдрома Уильямса, когда мутация происходит в гене на хромосоме 11, у детей наблюдается умственная отсталость, но при этом они отличаются живым и богатым языком. Дети не прекращают говорить, они используют длинные слова и сложные предложения. Если попросить их описать какое-нибудь животное, они обязательно вспомнят и опишут какого-нибудь трубказуба, но никак не кота или собаку. Обладая хорошими способностями к изучению иностранных языков, они остаются умственно заторможенными. Они как будто специально посланы, чтобы подтвердить пословицу, утверждающую, что молчание — золото.

Другое наследственное заболевание проявляется в обратном феномене: ограниченные лингвистические способности при неплохо развитом интеллекте. Синдром, названный SLI (Specific Language Impairment — специфическое языковое нарушение), стал ареной сражения ученых. С одной стороны выступали психологи-эволюционисты, считавшие, что в основе поведения лежат генетически наследуемые инстинкты, а с другой — представители старой школы социологов, рассматривающих мозг как объект влияния общества и окружающей среды. В конце концов была найдена причина заболевания — мутация в гене, лежащем на хромосоме 7.

То, что ген существует, было известно и ранее. Тщательное изучение пар близнецов позволило убедиться в явном наследовании дефекта SLI. Было также ясно, что это явление нельзя объяснить родовыми травмами, недостаточностью общения или общей задержкой развития. Если один из близнецов страдал синдромом SLI, то у другого вероятность возникновения этого заболевания в 2 раза превышала случайность, что со всей определенностью указывало на наследственный характер заболевания (Bishop D. V. M. et al. 1995. Genetic basis of specific language impairment: evidence from twin study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37: 56-71).

То, что ген оказался на хромосоме 7, тоже не было неожиданностью. В 1997 году группа ученых из Оксфорда обнаружила на длинном плече хромосомы 7 генетический маркер, один из аллелей которого чаще наблюдался у людей с речевым дефектом SLI. Хотя в основе этих данных лежало изучение лишь одной большой английской семьи, факты были неоспоримы (Fisher S. E. et al. 1998. Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nature Genetics* 18: 168-170).

Так что же тогда было причиной противостояния ученых? Спор шел вокруг того, как развивается дефект SLI. Для одних было очевидно, что генетическая мутация ведет к органическому поражению определенных центров мозга, контролирующих многие речевые функции, включая способность членораздельно произносить слова и правильно их слышать. Согласно этой теории дефект SLI развивается из-за поражения центров анализа информации, полученной посредством органов слуха, т.е. мозгу для развития не хватает речевого влияния. Другие считали эту теорию совершенно не верной, поскольку помимо очевидных проблем с восприятием речи у всех больных был еще один дефект — отсутствие способности усваивать и использовать грамматические правила, что, по их мнению, было причиной заболевания, а не его следствием. Но обе стороны считали, что название «ген грамотности», которым наградили его падкие на сенсации журналисты, слишком примитивно и неправильно отражает чрезвычайно сложную картину заболевания.

История изучения речевого дефекта SLI началась с наблюдений за тремя поколениями английской семьи. Женщина, у которой был речевой дефект, вышла замуж за здорового мужчину и родила четырех дочерей и одного сына. Все дети, за исключением одной дочери, также страдали SLI. В третьем поколении этой семьи уже было 24 ребенка, 10 из которых страдали расстройством речи. Семью часто навещали психологи, которые в одиночку и в составе конкурирующих групп осаждали несчастных. Именно анализы крови этой семьи позволили ученым из Оксфорда выявить маркер на хромосоме 7. Группа ученых, работавших в Оксфорде в тесном сотрудничестве с лондонским Институтом здоровья детей (Institute of Child Health), принадлежали к старой школе и считали синдром SLI дефектом развития мозга из-за проблем с

сенсорным восприятием речи. Оппонентом, защищавшим теорию «грамматического ядра мозга», выступила канадский лингвист Мирна Гопник (Myrna Gopnik).

Еще в 1990 году Гопник заявляла, что проблемы в английской семье и у других больных с речевым дефектом SLI возникают из-за того, что они не могут усвоить базовые грамматические правила языка. Дело не в том, что они не могут их понять. Напротив, они способны заучить правила грамматики и применять их. Но поскольку им постоянно приходится вспоминать правила, вместо того чтобы выбирать нужные формы слова инстинктивно, они говорят медленно и с большим трудом. Например, когда тестирующий показывает картинку с изображением какого-то существа и говорит: «Это Ваг», а затем показывает картинку с двумя такими существами и подписью «Это ...», следует ответ: «Ваги». Так отвечают все, но не больные с синдромом SLI, а если и отвечают, то только после непродолжительного размышления. Кажется, что они не знают, как образовать множественное число от единственного. В своей речи больные с синдромом SLI используют слова во множественном числе, поскольку помнят их, но, столкнувшись с незнакомым словом, заходят в тупик. Зато потом, усвоив принцип, пытаются образовать множественное число от слова, которое другие оставили бы неизменным, например: если существо называли «Теди», то два существа они назовут «Тедии». Гопник предположила, что больные с синдромом SLI сохраняют в памяти все формы слов, а не образуют их интуитивно (Gopnik M. 1990. Feature-blind grammar and dysphasia. *Nature* 344: 715).

Безусловно, проблема не ограничивается только образованием форм множественного числа слов. Сюда добавляются прошедшее время, пассивная форма глаголов, всевозможные наклонения, суффиксы, словосочетания и использование многочисленных правил грамматики, которые мы сами часто не помним, но находим правильные формы благодаря инстинктивному чутью. Однако у больных с речевым дефектом SLI этого чутья нет. После того как Гопник опубликовала результаты своих исследований, проведенных с членами все той же английской семьи, она подверглась массовой атаке критиков. Оппоненты утверждали, что все трудности с речью гораздо проще можно объяснить проблемами, связанными с системами воспроизведения речи, чем фантазировать о врожденном чувстве грамматики. «Факт, что люди с речевым дефектом SLI неправильно используют множественное число и прошедшее время, ввел Гопник в заблуждение, — писали критики. — В статье Гопник не указала на то, что члены этой семьи страдали очень серьезным врожденным дефектом речи, который вел не только к возникновению сложностей с грамматикой, но и проявлялся в бедности словарного запаса и ограниченности семантических способностей. У них были проблемы с пониманием любых сложных речевых оборотов» (Fletcher P. 1990. Speech and language deficits. *Nature* 346: 226).

В критике прослеживалась также обида на то, что кто-то пасется на чужом поле — английская семья с речевыми дефектами была открыта не Гопник, как она смеет лезть со своими теориями туда, где уже давно все исследовано? Но, критикуя Гопник, ее оппоненты сами подтверждали правильность ее теории. Ведь для образования сложных речевых оборотов как раз и нужна грамматика. А так получалось логическое противоречие: проблемы с грамматикой у больных с синдромом SLI возникают из-за того, что в своей речи они допускают грамматические ошибки.

Гопник была не из тех, кто отступает. Используя тот же набор приемов и тестов, она продолжила исследования синдрома SLI у людей, разговаривающих на других языках: японцев и греков. Вскоре она вновь показала, что проблемы лежат именно в плоскости основных принципов грамматики. Например, в греческом языке есть слово «ликос», что означает волк, и «ликантропос» — оборотень, или человек-волк. Буквосочетание «лик» является корнем слова волк, но самостоятельно оно никогда не употребляется. Если нужно образовать сложное слово, окончание «ос» (буква «с», если вторая часть сложного слова начинается с согласной, отбрасывается). Это правило интуитивно чувствуют не только греки. Поэтому мы правильно используем и образуем слова, в основе которых лежат греческие корни, например «технофобия».

Но это простое правило с трудом дается грекам с синдромом SLI. Они знают слова «ликофобия» и «ликантропос», но не замечают того, что они составные, поэтому не могут свободно образовывать новые слова на основе известных им корней. Чтобы говорить, больным SLI приходится хранить в памяти весь набор слов и их форм. Гопник пишет: «Мы можем представить их как людей без родного языка». Они с таким же трудом изучают свой родной язык, как мы изучаем иностранный, постоянно вспоминая чуждые нам словосочетания и грамматические правила (Gopnik M. et al. 1996. Genetic language impairment: unruly grammars. Гп: Runciman W. G., Maynard Smith J., Dunbar R. Г. М. (eds). *Evolution of social behaviour patterns in primates and man*, p. 223-249. Oxford University Press, Oxford; Gopnik M. (ed.) 1997. *The inheritance and innateness of grammars*. Oxford University Press, Oxford).

Гопник признает, что у некоторых больных с синдромом SO действительно были низкие показатели коэффициента IQ, установленного по неразговорным тестам, но у других эти показатели были выше среднего уровня. Так, в одной паре разнояйцовых близнецов у брата с речевым дефектом SU коэффициент IQ по неразговорным тестам был выше, чем у его здорового брата. Гопник также признает, что у больных с синдромом SLI всегда есть проблемы со слухом и произношением слов, но она утверждает, что это вторичное явление. Например, ее пациенты легко различали и правильно употребляли слова «ball» (мяч) и «bell» (колокол), но часто вместо «fell» (упал) говорили «fall» (падать) — они допускали грамматические ошибки, а не просто путали слова. Гопник была

возмущена, когда один из ее оппонентов, имея в виду все ту же английскую семью со случаями синдрома SLI в трех поколениях, сказал, что со стороны может показаться, будто говорят необразованные или опустившиеся люди. Проведя много времени в этой семье и приняв участие в их многочисленных семейных торжествах, Гопник утверждает, что в общении это умные и интеллигентные люди.

Чтобы проверить версию о вторичности слуховых и артикулярных проблем у больных с синдромом SLI, Гопник разработала систему письменных тестов. Например, она предлагала выбрать из двух предложений неправильное: «He was very happy last week when he was first» (Он был рад тому, что выиграл на прошлой неделе) и «He was very happy last week when he is first» (Он был рад тому, что выигрывает на прошлой неделе). Для большинства людей вполне очевидно, что второе предложение написано с ошибкой. Но больные с синдромом SLI считали, что ошибки нет ни в одном из предложений. Вряд ли это явление можно объяснить проблемами со слухом или с произношением слов (Gopnik M., Goad H. 1997. What underlies inflectional error patterns in genetic dysphasia? *Journal of Neurolinguistics* 10: 109- 138; Gopnik M. 1999. Familial language impairment: more English evidence. *Folia Phonetica et Logopedia* 51: 5-9).

Сторонники артикулярно-слуховой теории выдвинули свои аргументы. Недавно было показано, что у больных с синдромом SLI проявляется дефект «звукового маскирования», который состоит в том, что они не различают звук сигнала, если этот звук сопровождается посторонними шумами. Сигнал приходилось делать на 45 децибел громче того уровня, который подходил для здоровых людей. Другими словами, у таких больных затруднено восприятие речи, поскольку они слышат голос, но плохо различают окончания слов и интонацию, с которой они произносятся.

Данное открытие не столько опровергает теорию о «грамматической» основе афазии, сколько указывает на более интересное эволюционное объяснение обнаруженных закономерностей: мозговые центры, отвечающие за разговор и слух, тесно взаимосвязаны, а также связаны с центром, отвечающим за грамматическое чутье языка, и все эти центры страдают при синдроме SLI. Позже было установлено, что речевой дефект SLI возникает в результате органического поражения строго определенной области мозга на третьем триместре беременности. Это поражение связано с активностью дефектного белка, кодируемого геном на хромосоме 7. Магнитно-резонансное обследование больных подтвердило наличие пораженных участков мозга. Не удивительно, что эти участки находились в двух речевых областях мозга: области Брока и области Вернике.

В мозгу обезьян также есть центры, соответствующие речевым областям человека. Нервные клетки в области Брока у обезьян контролируют работу

мимических и гортанных мышц, а также языка. Клетки в области Вернике отвечают за распознавание голосовых сигналов в стае обезьян. Это как раз те лингвистические проблемы, с которыми сталкиваются больные с синдромом SLI: произношение слов и их слуховое восприятие. У предков людей речевые центры возникли на основе более древних центров, отвечающих за воспроизведение и анализ звуков, которые в свою очередь тесно связаны с центрами слуха и управления мускулатурой лица и гортани. Речевые центры развились как надстройка над всей этой системой, заключив в себе инстинкт грамматики: способность к манипулированию наборами слов в соответствии с грамматическими правилами. Отсутствие дополнительных центров не позволяет другим человекообразным обезьянам научиться говорить. Об этом можно судить по результатам многочисленных длительных и трудоемких экспериментов ученых, увлеченных идеей научить обезьян разговорной речи. И хотя все они потерпели неудачу, был собран обширный материал, однозначно подтверждающий тот факт, что речь органически вплетена в функции произношения и восприятия звуков. (Тем не менее эта связь довольно гибкая — у глухонемых ядра мозга, ответственные за грамматику и язык, переключаются на совместную работу с другими участками мозга, отвечающими за зрительное восприятие и распознавание знаков.) Генетический дефект поражает все три области мозга — ответственные за грамматику, произношение и восприятие слов (Pinker S. 1994. *The language instinct: the new science of language and mind*. Penguin, London).

Сейчас представление о назначении центров Брока и Вернике у обезьян несколько изменилось. Скорее всего, у обезьян эти центры не были связаны с восприятием и обработкой звуков. Их назначение состояло в восприятии и передаче сообщений с помощью мимики и жестов. Именно язык глухонемых был первым языком предков человека. Жестикуляция сопровождалась звуками, которые затем стали основным носителем информации. Это случилось довольно неожиданно в результате мутации в гене FOXP2 на хромосоме 7, которая произошла примерно 100 000 лет назад — время появления на Земле вида Homo sapiens (Gentilucci M., Corballis M. C. 2006. From manual gesture to speech: a gradual transition. Neuroscience and Biobehavioral Review. К моменту перевода этой книги статья еще находилась в печати, но препринт доступен на сайте журнала).

Нельзя придумать лучшего подтверждения предположению Уильяма Джемса, которое он сделал еще в XIX столетии: сложное поведение человека сформировалось в процессе эволюции за счет добавления новых инстинктов, а не за счет вытеснения инстинктов предков благодаря обучению. Теория Джемса нашла подтверждение в конце 80-х годов XX столетия в работах психологов-эволюционистов. Наиболее выдающиеся среди них — антрополог Джон Туби (John Tooby), психолог Леда Космидес (Leda Cosmides) и психолог-лингвист Стивен Пинкер (Steven Pinker). Их идея состояла в следующем: «Основная цель

общественно-социологических наук XX столетия заключалась в выявлении фактов влияния социальных условий на наше поведение. Мы хотим перевернуть проблему с головы на ноги и установить, как врожденные социальные инстинкты человека управляли общественно-социальным развитием общества». Например, то, что все люди улыбаются от удовольствия или хмурятся при неприятностях, а также то, что мужчины находят молодых женщин более сексуальными, объясняют наличием врожденных инстинктов, а не влиянием общественных традиций. Другими примерами инстинктов могут быть романтическая любовь в юности и религиозные верования, присущие всем народам. Согласно теории Туби и Космидес культура является продуктом человеческой психологии, но не наоборот. Было огромной логической ошибкой противопоставлять обучение инстинктам, так как в основе способности учиться лежат врожденные инстинкты, определяющие тенденции выбора не только способа обучения, но и предмета обучения. Например, обезьян (да и людей тоже) гораздо проще научить опасаться змеи и убегать от нее, чем научить их бояться бабочек. Все же для реализации врожденных способностей обучение необходимо. Боязнь змеи — это инстинкт, который реализуется через обучение (Mineka S., Cook M. 1993. Mechanisms involved in the observational conditioning of fear. *Journal of Experimental Psychology, General* 122: 23-38).

В чем же состояла «эволюционность» идей эволюционных психологов? Они не касались вопросов происхождения инстинктов в результате изменчивости и не рассматривали механизмов естественного отбора инстинктов. Эти вопросы, безусловно, важны и интересны, но чрезвычайно сложно проследить эволюцию мозга человека, поскольку она происходила медленно, не оставляя явных следов в окаменелостях наших предков. Эволюционизм данной группы исследователей концентрировался на третьей парадигме Дарвина — эволюции с целью адаптации к условиям окружающей среды. Чтобы разобраться, как работает орган, нужно понять «суть» его компонентов. Точно так же мы поступаем, когда хотим понять работу сложного механизма. Стивен Пинкер на лекциях доставал из кармана непонятное устройство и объяснял назначение его отдельных элементов, после чего становилось ясно, что устройство предназначено для извлечения косточек из маслин. Леда Космидес с той же целью использовала швейцарский ножик с множеством лезвий и других устройств и на этом примере демонстрировала диалектику связи функций отдельных элементов с общим назначением предмета исследований, и наоборот. Невозможно разобраться в работе фотоаппарата, если не знать, что он служит для получения изображений на фотопленке путем фокусирования лучей света. Бессмысленно также объяснять устройство объектива, не упомянув, что в природе глаз используется почти с той же целью. Линкер и Космидес доказывали, что этот принцип применим и при изучении мозга человека. Ядра мозга, так же как разные лезвия швейцарского ножика, предназначены для выполнения определенных функций. Альтернативная теория, одним из сторонников которой является Хомски (Chomsky), рассматривает мозг как простую сеть нейронов и синапсов. Ее

усложнение происходит не под контролем генов, а в соответствии с физическими и статистическими законами. Но теории пока не хватает четких объяснений того, как хаотические процессы саморазвития приводят к образованию сложных структур, нацеленных на решение строго определенных задач.

По иронии судьбы именно сложность организации живых организмов была аргументом противников теории эволюции на протяжении первой половины XIX столетия. Так, Уильям Палей (William Paley) говорил: «Если вы найдете камень на земле, то вряд ли зададитесь вопросом, откуда он здесь появился; но если найдете часы, вы будете уверены, что где-то в этих краях живет часовщик. Так и изысканная сложность и функциональность, свойственные всем живым организмам, являются лучшим доказательством существования Бога». Гениальность Дарвина заключалась в том, что в основном аргументе против эволюции — невероятной сложности живых существ — он увидел столь же явное подтверждение эволюционного процесса. Эволюционист и рьяный дарвинист Ричард Докинз (Richard Dawkins) писал: «Слепого часовщика зовут естественный отбор. Шаг за шагом в течение миллионов лет из миллионов разнообразных индивидуумов отбираются наиболее приспособленные особи, что ничуть не хуже объясняет многообразие и сложность современных организмов» (Dawkins R. 1986. *The blind watchmaker*. Longman, Essex).

Языковой инстинкт, которым все мы наделены, — это как раз пример сложной эволюционной адаптации. Благодаря дару речи наши предки могли предельно ясно и в мельчайших подробностях обмениваться информацией, недоступной никаким другим видам животных. Не трудно представить, насколько это было важно и полезно для выживания в африканской саване: «Пройди немного вперед по этому ущелью и поверни налево у большого дерева, там увидишь тушу жирафа, которого мы только что убили. Но будь внимательным, у кустов по правую сторону мы заметили спящего льва». Два предложения с неоценимой информацией, столь необходимой для выживания того, кто слушает. Два счастливых билета в лотерею естественного отбора, которые будут упущены индивидуумом, не владеющим языком и грамматикой.

Открытие того, что грамматика является врожденным инстинктом человека, было ошеломляющим. У языкового инстинкта есть свой ген, лежащий на хромосоме 7, который выполняет по крайней мере часть работы по формированию определенных участков мозга зародыша, делая их чувствительными к восприятию и пониманию речи. Но нам до сих пор неизвестно, как этот ген выполняет свою работу. Идея того, что какой-то ген может непосредственно влиять на усвоение грамматических правил, многим социологам до сих пор кажется вздорной. Несмотря на наличие многочисленных экспериментально подтвержденных фактов, они продолжают считать, что ген на хромосоме 7 влияет на речь опосредованно, нарушая слуховые функции мозга. Такое неприятие вполне объяснимо: на протяжении столетия доминировали

представления о том, что инстинкты остались у животных предков, а у людей они вытеснены обучением. Представление о том, что обучение — это проявление инстинкта, многих повергает в шок.

В этой главе я познакомил вас с аргументами психологов-эволюционистов — приверженцев новой, бурно развивающейся дисциплины, в основе которой лежит анализ эволюционной приспособленности мозговых центров с целью изучения общих закономерностей поведения и психики людей. Во многом это перекликается с целями и задачами ученых, занимающихся генетикой поведения (подробно об этих исследованиях мы говорили в главе 6). Существенное различие заключается в подходах к проблеме, из-за чего между представителями этих двух направлений часто возникают горячие диспуты. Генетика поведения ищет различия между индивидами, а затем пытается объяснить это различие с точки зрения варьирования генов. Психологи-эволюционисты нацелены на поиск и изучение того, что является общим в поведении и психологии и характерно или присуще от рождения всем людям. Всечеловеческая общность этих явлений и закономерностей предполагает отсутствие какого-либо варьирования на уровне генов. Такое единообразие можно объяснить тем, что естественный отбор отсеивал любые вариации в генах, контролирующих основы человеческого поведения и способности к общению и обучению. Психологи-эволюционисты утверждали, что даже если генетикам, изучающим поведение людей, удастся найти разные варианты одного гена, то это значит, что данный ген — не самый важный у человека. На это генетики отвечали, что все известные гены изменяются с некоторой частотой, поэтому вряд ли психологам когда-нибудь удастся найти такие «важные» гены, которые смогут объяснить общечеловеческие закономерности психологии.

Скорее всего, дальнейшие исследования примирят представителей этих двух направлений, показав, что их противоречия проистекали от недостатка знаний о работе мозга и генома. Просто одни начали свой путь к истине с изучения генетики базовых общечеловеческих признаков, а другие приступили к изучению индивидуальных различий между людьми. Но общечеловеческие качества оказываются изменчивыми, если провести сравнение человека с другими животными. Если у всех людей есть языковой инстинкт, хотя способность к языку может варьировать, то у обезьян его просто нет. Несмотря на индивидуальную изменчивость способности к разговорной речи, языковой инстинкт является характерным общечеловеческим признаком. Даже у больных с речевым дефектом SLI языковые способности несоизмеримо выше, чем у натренированных шимпанзе и горилл, которых ученые пытались обучить речи долгие годы.

У далеких от науки людей теории врожденных инстинктов и наследуемого поведения человека вызывают скептицизм и недоверие. Как может ген, строка «букв», управлять поведением людей? Как можно объяснить связь между белком

и способностью человека к изучению грамматических правил? Я согласен, что до сих пор в учении о наследовании поведения больше веры, чем научных результатов. Но направление дальнейших исследований уже определено. У генетики поведения много общего с генетикой эмбрионального развития. Скорее всего, каждый мозговой центр развивается под управлением химических веществ, градиенты концентрации которых образуют своеобразную химическую дорожную карту наподобие того, как развиваются все остальные органы эмбриона. Градиенты химических веществ, в свою очередь, являются продуктами метаболизма, т.е. появляются в результате работы определенных генов. Но все еще трудно понять, как гены узнают, где в организме и когда им следует включиться в работу. Управление генами на уровне генома — одна из самых увлекательных областей современной генетики. Подробнее эта тема будет раскрыта, когда речь пойдет о хромосоме 12.

Половые хромосомы Конфликт

Если после прочтения предыдущих глав о генетических основах лингвистики и поведения у вас в душе осталось неприятное ощущение того, что ваша воля и свобода выбора в действительности подчинены не вам, а наследуемым инстинктам, то эта глава еще больше усилит гнетущее ощущение. Открытия, о которых сейчас пойдет речь, были наиболее неожиданными в истории генетики. До сих пор мы представляли, что гены являются всего лишь прописями белков, пассивно транскрибируемых по мере необходимости в те или иные ферменты, или в строительный материал для растущих клеток. Ген представлялся незаметным и услужливым слугой организма, готовым всегда прийти на помощь. Но сейчас вы узнаете совсем о другом положении вещей. Организм — раб генов, безвольная игрушка в их руках для реализации своих эгоистичных и амбициозных планов, а также поле битвы между конкурирующими кланами генов.

За хромосомой 7 по размеру следует хромосома X. От других хромосом ее отличает то, что в клетке нет пары для этой хромосомы. В половине случаев ее партнером выступает хромосома Y — маленький хромосомный рудимент. Но от наличия хромосомы Y зависит пол организма. Маленькая половая хромосома заставляет женский эмбрион превращаться в мужской у млекопитающих и мух, и наоборот, мужской эмбрион в женский — у бабочек и птиц. У противоположного пола в клетках всегда две хромосомы X, но и в этом случае нельзя говорить о паре хромосом. В отдельно взятой клетке используется только одна случайно выбранная хромосома X, тогда как ее подружка инактивируется и плотно упаковывается в так называемое тельце Барра.

Таким образом, хромосомы X и Y тесно связаны с половой дифференциацией и определяют (но не на 100%!) пол индивидуума.

Поэтому их называют половыми хромосомами. У людей одна из хромосом X всегда приходит от матери. От отца может прийти либо хромосома Y, тогда вы мужчина, либо X — тогда вы женщина. Встречаются исключения, например есть женщины с хромосомами X и Y. Но это исключение подтверждает правило. У таких женщин на хромосоме Y всегда выявлялись серьезные мутации в генах, ответственных за развитие организма по мужскому плану.

Все знают, что такое хромосомы X и Y. По крайней мере о половых хромосомах знают все, кто не прогуливал уроки биологии в школе. Хорошо известно также, что по причине отсутствия второй хромосомы X у мужчин такие генетические заболевания, как дальтонизм и гемофилия, встречаются гораздо чаще, чем у женщин. Эти генетические заболевания связаны с мутациями в генах на хромосоме X. Как заметил один биолог, у мужчин хромосома X «летит без второго пилота», поэтому мутации, рецессивные у женщин, становятся доминантными у мужчин. Но в последние годы были сделаны открытия, касающиеся половых хромосом, которые потрясли основы биологии, хотя эти открытия остаются пока еще мало известными широкой публике.

Не часто в статьях такого высоконаучного и академически сдержанного издания как *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (Философские труды Лондонского Королевского общества) встречаются подобные фразы: «Создается впечатление, что хромосома Y млекопитающих возникла в результате непримиримого сражения со своими врагами. Хромосоме Y удалось спастись бегством и спрятаться за счет того, что она стремительно теряла все гены, не связанные с ее основной функцией» (Amos W., Harwood J. 1998. Factors affecting levels of genetic diversity in natural populations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 353:177-186). «Непримиримое сражение», «враг», «спастись бегством»? Вряд ли вы ожидали, что эти термины применимы к молекулам ДНК, тем более в серьезном научном издании. Но примерно те же фразы, немного более выдержанные в стиле научной терминологии, вы найдете в другой статье, посвященной хромосоме Y и озаглавленной «Внутриклеточная вражда: конфликт на уровне генома, эволюция интерлокальных противоречий (ЭИП) и видоспецифическая Красная Королева» (Rice W. R., Holland B. 1997. The enemies within: intergenomic conflict, interlo- cus contest evolution (ICE), and the intraspecific Red Queen. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 41: 1-10). В статье можно прочитать следующее: «Непреодолимое интерлокальное противоречие между хромосомой Y и остальным геномом привело к постепенному генетическому вырождению последней в результате последовательных совместимых с жизнью мутаций. Хромосома Y постепенно теряла свои гены в результате делеций и транслокаций, которые были результатом ЭИП — процесса, лежащего в основе антагонистической эволюции полов». Даже если все сказанное — для вас китайская грамота, в глаза бросаются ключевые слова «противоречия» и «антагонизм». А еще позже вышел в свет учебник с таким лаконичным, но

броским названием: «Эволюция: четыре миллиарда лет войны» (Majerus M. et al. 1996. *Evolution: the four Billion year war*. Longman, Essex). Что это нашло на ученых, что они заговорили языком падких на сенсации журналистов?

Когда-то в древние времена наши предки перешли от общего для большинства рептилий принципа определения пола зародыша в зависимости от температуры яйца в кладке к более надежному генетическому контролю. Появлению половых хромосом предшествовало появление генов, управляющих половым диморфизмом, — морфологическими отличиями между самцами и самками, делающими их более приспособленными к выполнению своих специфических функций. Так, у млекопитающих появились и закрепились гены, которые превращали женский организм зародыша, заданный по умолчанию, в мужской. У птиц наоборот, возникли гены, превращающие мужской организм в женский. Половой диморфизм затрагивал многие морфологические признаки организмов. Например, развитая мускулатура и агрессивный характер больше способствовали успеху самцов, тогда как для самок атлетическое сложение и тяга к сражениям были лишь бесцельной тратой энергии, которую лучше направить на защиту и воспитание потомства. Таким образом, нашлось довольно много генов, которые были востребованы в организме одного пола, но оказались лишними в организме другого. Их называют половыми антагонистическими генами.

Половые хромосомы возникли в результате мутации, которая нарушила естественный процесс обмена участками парных хромосом. События переноса генов с одной половой хромосомы на другую стали редкими, что позволило каждой из хромосом эволюционировать своим собственным путем. Например, два одинаковых гена, ответственных за метаболизм кальция, оказавшись на разных хромосомах, могли продолжить эволюцию в сторону использования кальция для рогов (версия гена на хромосоме Y) или в сторону накопления кальция в молоке (версия гена на хромосоме X). Чем сильнее шла дифференциация генов на половых хромосомах, тем более специализированными и, следовательно, более эффективными становились самцы и самки в популяции. На хромосоме Y накапливались гены, полезные самцам, но бесполезные или вредные для самок, а на хромосоме X шел тот же процесс, но в обратном направлении. Половые гены не только распределялись по разным хромосомам, но и вступали в схватку друг с другом. Например, недавно на хромосоме X был обнаружен ген *DAX*. В редких случаях этот ген удваивается на хромосоме X. В результате организм с хромосомами X и Y оказывается не мужчиной, а женщиной. На хромосоме Y был найден подобный ген *SRY*, который управляет развитием мужского организма. Один ген *SRY* справляется с одним геном *DAX*, но две копии гена *DAX* побеждают *SRY* (Swain A. et al. 1998. *Daxi antagonises sry action in mammalian sex determination. Nature* 391: 761-767).

Из-за этого неожиданного проявления антагонизма может развиваться

неприятная ситуация. Разделение имущества ведет к появлению личных интересов и конкуренции. Причем личные интересы отдельных половых хромосом и их взаимный антагонизм могут иметь мало общего с интересами вида в целом. Другими словами, то, что хорошо для хромосомы X, может быть губительно для хромосомы Y, и наоборот.

Предположим, что на хромосоме X появился ген, который контролирует синтез токсичного белка, убивающего сперматозоиды с хромосомой Y. У мужчины с подобной хромосомой X детей будет не меньше, чем у других мужчин, но рождаться у него будут только девочки. Причем все его дочери будут нести в себе этот ген, тогда как любой другой ген в популяции будет передаваться только половине детей. Таким образом, новый ген изначально имеет двойное преимущество в распространении и закреплении в следующих поколениях по сравнению со всеми остальными генами. Стремительное распространение гена прекратится только с вымиранием части популяции, несущей ген, в которой не останется больше мужчин (Hamilton W. D. 1967. Extraordinary sex ratios. *Science* 156: 477-488).

Слишком далеко зашли? Ничуть. Именно так и произошло в популяции бабочек *Acrea encedon*, в результате чего женские особи составляют у них 97%. И это только один из многих известных в природе случаев эволюционных конфликтов, называемых изгнанием половой хромосомы. Больше всего таких примеров известно у насекомых, но это потому, что насекомые более изучены. Теперь становится понятно, откуда в статьях, которые я процитировал выше, появились такие слова как «непримиримость», «конфликт» и «антагонизм».

Несколько статистических упражнений: поскольку клетки женского организма содержат две хромосомы X, а в клетках мужского организма одна хромосома X, а другая — Y,

можно заключить, что три четверти всех половых хромосом является хромосомами X, а одна четверть — хромосомами Y. Также можно сказать, что две трети всех хромосом X находится в женской части популяции и лишь одна треть — в мужской. Таким образом, шанс, что хромосома X нанесет смертельный удар по хромосоме Y, втрое превышает вероятность ответного удара. Продукт любого гена, находящийся на хромосоме Y, может стать целью, по которому нанесет свой удар хромосома X, начав геноцид ненавистной ей хромосомы Y. Не удивительно, что в ходе эволюции хромосома Y избавлялась от всех генов, не связанных с половым диморфизмом, а остальные заставила замолчать, чтобы не провоцировать конфликт с хромосомой X. Именно поэтому Уильям Амос (William Amos) сказал о хромосоме Y, что она «убежала и затаилась».

Автор представил наиболее драматическую версию развития событий. Как

было отмечено, хромосома Y присутствует лишь в мужской половине популяции, в отличие от всех других хромосом, включая хромосому X. Таким образом, любой ген, каким бы полезным он ни был для особи и популяции в целом, если ему «посчастливилось» оказаться на одной хромосоме с «половым террористом» SRY, обречен на прозябание в лучшем случае в половине популяции. Перенос гена на любую другую хромосому будет эволюционно полезным как для самого гена, так и для популяции. Хотя это не исключает дополнительного давления со стороны хромосомы X, эволюционной пользы от перемещения генов с хромосомы Y вполне достаточно, чтобы объяснить ее генетическую вырожденность.

Хромосома Y так старательно освобождалась от всех случайных генов, что большую ее часть сейчас представляет бессмысленная ДНК, не кодирующая никаких белков, которые могли бы стать мишенью для хромосомы X. Помимо наиболее важного гена SRY, который мы упоминали выше, на хромосоме Y найден еще лишь один кодирующий участок ДНК — так называемый псевдоаутосомальный регион. Ген SRY кодирует белок, который запускает каскад биохимических реакций, ведущих к формированию мужской особи. Никакой другой ген не удостоен права владеть всей

хромосомой, хотя данный ген играет роль всего лишь переключателя процессов. Щелчок, за которым следует каскад превращений: зачатки половых органов развиваются в пенис и семенники, формы и конституция тела меняются с женских на мужские и запускается синтез множества мужских гормонов. В журнале *Nature* как-то была опубликована шуточная карта хромосомы Y, в которой были отмечены гены переключения телевизионных каналов, запоминания и пересказывания анекдотов, интереса к спортивным страницам в газетах, привязанности к кровавым фильмам и неспособности сказать слова любви по телефону. Впрочем, шутки шутками, но все эти стереотипные мужские свойства действительно кодируются генами. В шуточной схеме неверным было лишь то, что столь специфичные гены лежат на хромосоме Y. Мужской тип мышления кодируется генами опосредованно через мужские гормоны, оказывающие сильное влияние на мозг, прежде всего — через тестостерон. Этот гормон заставляет мужчину вести себя в большем или меньшем соответствии со стереотипами мужского поведения. Но все эти гормоны начинают синтезироваться только после того, как отмашку даст белок гена SRY.

Продолжим изучение гена SRY. Он довольно своеобразен. В данном гене не допускаются никакие мутации. У всех мужчин на Земле в последовательности нуклеотидов нет отличий ни по одной букве. По предположениям ученых, последний раз этот ген изменялся у наших предков примерно 200 000 лет назад. В то же время наш ген SRY сильно отличается от аналогичного гена шимпанзе и горилл. Межвидовая частота изменений в этом гене в 10 раз превышает среднюю частоту мутаций по всему геному. Этот ген изменялся в ходе эволюции намного

быстрее, чем гены других важных белков.

Как же можно объяснить этот парадокс: абсолютный консерватизм внутри вида и высокая изменчивость между видами? Уильям Амос и Джон Харвуд (John Harwood) объясняют этот феномен проявлением антагонизма хромосомы X в отношении хромосомы Y, что заставляет последнюю «убегать и прятаться». Время от времени на хромосоме X возникает ген-преследователь, нацеливающий свою активность на белок, кодируемый геном *SRY*. С этого момента селективное преимущество получают те редкие мутации в гене *SRY*, которые делают его белок неузнаваемым для белка-преследователя. На фоне стремительно сокращающейся популяции мужчин, обладатели такого измененного гена получают широчайшие возможности передать новый ген следующим поколениям. В скором времени распространение новой версии гена *SRY* позволяет выровнять баланс между полами в популяции. В конце концов, новая форма *SRYcra* новится единственной у всех мужских особей. В результате серии таких эволюционных прорывов, которые могут происходить очень быстро, не оставляя следа для археологов, дивергенция гена между видами стремительно нарастает, тогда как внутри вида ген сохраняет постоянство. Если теория Амоса и Харвуда верна, то такие события в эволюции человека должны были происходить несколько раз после того момента, когда 5-10 млн лет назад разделились предки шимпанзе и человека. Причем последний раз такая «эволюционная чистка» произошла примерно 200 000 лет назад (Amos W., Harwood J. 1998. Factors affecting levels of genetic diversity in natural populations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 353: 177-186).

Возможно, вы почувствовали разочарование. Все те драматические страсти и конфликты, которые я обещал в начале главы, вылились в соревнование и маленькие подлости отдельных молекул. Вам не страшно? Подождите, ведь я еще не закончил свой рассказ и как раз сейчас собираюсь связать молекулярные конфликты с реальными проблемами людей.

Ведущий исследователь проблемы полового антагонизма Уильям Райе (William Rice) из Калифорнийского университета в Санта-Круз не так давно провел серию блестящих экспериментов. Но сначала давайте возвратимся на время к нашим далеким предкам, когда только появилась половая хромосома Y и начался процесс освобождения ее от ненужных генов, которые могут послужить мишенью для хромосомы X. Зарождающаяся хромосома Y, по выражению Райса, стала прибежищем мужских генов. Поскольку хромосома Y никогда не встречается в женском организме, на ней могли без ущерба для популяции собираться гены бесполезные или даже вредные для женского организма, лишь бы они могли принести хоть какую-то пользу мужской особи. Но если вы до сих пор думали, что эволюция хромосом всегда идет на пользу развитию вида, забудьте об этом сейчас. У плодовых мушек, так же, как и у человека, сперма представляет собой множество сперматозоидов, находящихся в богатой белками

семенной жидкости. Белки семенной жидкости — это такие же продукты генов, как и все остальные белки. Назначение этих белков до конца не известно, но у Райса зародилась интересная догадка: после полового акта у плодовых мушек (удобный объект для экспериментов) эти белки попадают в гемолимфу самки и достигают нервных центров. Здесь они выступают в роли гормонов: угнетают половую страсть самки и стимулируют овуляцию. Тридцать лет назад мы бы рассматривали такой эффект как результат естественного отбора признаков, полезных для вида. Действительно, настало время для самки перестать искать половых партнеров и позаботиться о потомстве. «Удачный половой акт с самцом направил поведение самки в нужное русло», — слышим мы слова комментатора канала «Дискавери». Но сейчас ученым этот пример представляется в ином, более печальном свете. Самец пытается манипулировать самкой и заставить ее прекратить связи с другими самцами и отложить яйца, оплодотворенные только его семенем. Причем такое поведение самца объясняется не его волей, а эгоистичными приказами генов полового антагонизма, сосредоточенных на его хромосоме Y (или запущенных белками, синтезированными под контролем генов хромосомы Y). Гены полового антагонизма самки развиваются в направлении противодействия чуждым им генам и белкам самца, делая самку все более устойчивой к манипуляциям. Результат полового противостояния обычно остается ничейным.

Райе провел очень сложный и хорошо продуманный эксперимент, чтобы проверить свою идею эгоистичности полового противостояния. Он вывел линию плодовых мушек, в которой в результате близкородственного скрещивания на протяжении 29 поколений эффективность спермы самцов и устойчивость к ней самок стремительно развивались. В другой группе мушек Райе сделал все возможное, чтобы ослабить развитие устойчивости у самок. Когда, наконец, Райе скрестил самцов из первой группы с самками из второй группы, эффективность спермы была такой, что просто убила самок (Rice W. R. 1992. Sexually antagonistic genes: experimental evidence. *Science* 256: 1436-1439).

Райе убежден, что половой антагонизм был двигателем эволюции видов. Гены, которые попадали в эпицентр полового антагонизма, отличаются чрезвычайной межвидовой изменчивостью. Например, высокая частота мутаций была выявлена у медуз «морское ушко» (*Haliotis sp.*) в гене лизирующего фермента, который используют сперматозоиды для пробуравливания гликопротеинового (состоящего из углеводов и белков — *примеч. ред.*) покрова яйцеклетки. Это можно объяснить постоянным соревнованием между ферментом и все более усложняющимся покровом яйцеклеток. (Скорее всего, аналогичный ген также быстро эволюционирует и у других организмов, в том числе и у человека.) Легкая проницаемость удобна для сперматозоидов, но вредна для яйцеклетки, поскольку в этом случае проскочить могут сразу два сперматозоида, что нарушит развитие организма. Другой пример быстро изменяющихся генов (уже ближе к человеку) — это гены белков плаценты. Сейчас многие ученые с

подачи Дэвида Хейга (David Haig) полагают, что взаимоотношения организма матери и плаценты, которая развивается исключительно под контролем генов, унаследованных эмбрионом от отца, лучше всего описывает модель взаимоотношения паразита и хозяина. Плацента пытается преодолеть сопротивление материнского организма и навязать свои требования к содержанию сахара в крови и кровяному давлению, которые больше устраивают эмбрион, чем мать (Haig D. 1993. Genetic conflicts in human pregnancy. *Quarterly Review of Biology* 68: 495-531). Более подробно эти взаимоотношения мы рассмотрим позже, когда подойдем к хромосоме 15.

Ну а как же объяснить ухаживание? Классическим считается пример отращивания павлином хвоста для соблазнения самок, или, точнее, пристрастие самок к длинным хвостам вело к тому, что у предков павлина хвост становился все длиннее и длиннее. Коллега Райса Бретт Холланд (Brett Holland) предложил другое объяснение. Хвост у павлинов действительно для привлечения самок, но он становился все длиннее, поскольку самки становились все менее чувствительными к ухаживанию самцов. Самцы прибегают к ухаживанию как к альтернативному способу принуждения самки к спариванию, в то время как самки постоянно повышают порог чувствительности к ухаживанию, чтобы сохранить контроль над частотой и временем спаривания. Это может служить объяснением интересного поведенческого феномена, обнаруженного у двух видов тарантулов (*Lyeosa*). У самцов одного вида на передних лапках есть пучки щетинок, которые используются для ухаживания за самками. Паук размахивает перед самкой своими лапками, наблюдая, приводит ли это ее в возбуждение. В эксперименте удаление пучков щетинок с лапок мало влияло на их успех или неудачу у самок. Но у другого вида родственных пауков, у самцов которых нет щетинок на лапках, искусственное добавление щетинок почти вдвое повышало успех самца у самки данного вида. Таким образом, щетинки у пауков отросли, когда самки перестали на них реагировать. Другими словами, в ходе эволюции самок постепенно развивается их бесчувственность, а не чувствительность к ухаживанию самцов. Поведение ухаживания развивается у видов в результате антагонизма между генами самцов, нацеленными на сексуальное закрепощение самок, и генами самок, направленными на сопротивление такому закрепощению (Holland B., Rice W. R. 1998. Chase-away sexual selection: antagonistic seduction versus resistance. *Evolution* 52: 1-7).

Райс и Холланд пришли к тревожащему заключению: чем сложнее и развитее социальные отношения у вида, тем в большей степени поведение особей находится под влиянием генов полового антагонизма, поскольку сложные отношения между особями противоположного пола создают подходящую среду для развития конфликта. Безусловно, наиболее сложные и многообразные социальные отношения характерны для людей. Тогда становится понятно, почему в жизни людей половые отношения создают так много проблем и почему мужчины и женщины по-разному интерпретируют понятия «сексуальные

домогательства» и «нормальная половая жизнь». Половые отношения развиваются не с учетом того, что хорошо для мужчины или женщины, а в контексте того, что выгодно их хромосомам. Способность к соблазнению женщин выгодна хромосоме Y, а нечувствительность к соблазнению — хромосоме X.

Противоречия между группами генов проявляются не только в отношениях полов. Давайте предположим, что существует ген, который повышает способность человека лгать (может показаться, что пример далек от реальности, но, как мы знаем из предыдущей главы, способность быстро реагировать на ситуацию и находить правдоподобные объяснения, действительно, может зависеть от работы многих генов). Такой ген будет процветать вместе с его носителями — пройдохами и мошенниками. Теперь представим, что на другой хромосоме существует ген или группа генов, которые обостряют способность распознавать ложь. Его носители будут преуспевать в том, что их невозможно обмануть. Оба гена начнут стремительно эволюционировать в популяции, подстегивая друг друга, поскольку успех одного гена будет означать поражение другого за счет потери соревновательного преимущества у его носителей. Антагонизм между генами не ослабнет, даже если оба гена будут представлены в одном геноме. Именно такие процессы Райе и Холланд назвали эволюцией интерлокальных противоречий (Interlocus Contest Evolution. ICE). Скорее всего, именно интерлокальные противоречия лежали в основе стремительного развития интеллекта у предков человека последние 3 млн лет и до наших дней. Традиционно считается и во всех учебниках пишется, что мозг наших предков развивался для того, чтобы создавать орудия труда и разводить костер в саванне. Согласитесь, данная мотивировка развития мозга исчерпала себя еще задолго до появления нашей цивилизации. Современные ученые все больше возвращаются к идеям макиавеллизма: большой мозг был необходим для успешной гонки вооружений между теми, кто хотел подчинить себе других, и теми, кто не хотел подчиняться. Райе и Холланд по этому поводу пишут: «Возможно, что феномен, который мы называем интеллектом, появился как побочный продукт внутригеномного конфликта между генами насилия и генами отпора насилию» (Rice W. R., Holland B. 1997. The enemies within: intergenomic conflict, interlocus contest evolution (ICE), and the intraspecific Red Queen. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 41: 1-10).

Философ Макиавелли (1469-1527) считал, что ради упрочения государственной мощи не следует экономить средства.

Простите, что я отвлекся на интеллект и его генетику. Давайте вернемся к проблемам отношений между полами. Наверное, наиболее сенсационным, противоречивым и горячо обсуждаемым было сообщение Дина Хамера (Dean Hamer) в 1993 году об обнаружении им на хромосоме X гена, влияющего на половую ориентацию, или, как его сразу же окрестили журналисты, гена

гомосексуализма (Hamer D. H. et al. 1993. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 261:321-327; Pillard R. C., Weinrich J. D. 1986. Evidence of familiar nature of male homosexuality. *Archive of General Psychiatry* 43:808-812). Примерно в то же время, когда Хамер опубликовал свою статью, вышло еще несколько статей, указывающих на то, что гомосексуализм является врожденным явлением, а не результатом морального упадка общества. Некоторые из этих работ были написаны учеными, которые сами имели нетрадиционную ориентацию. Например, Симон ЛеВей (Simon

LeVay), изучавший мозг и нервную систему в Институте Солка (Salk Institute for Biological Studies — Институт биологических исследований Солка, Сан-Диего, США), стремился укрепить общественное мнение в своем убеждении, что гомосексуалистами рождаются. Эти ученые полагали, и в этом была своя логика, что общественные предубеждения против них ослабнут, если будет доказано, что их образ жизни — это не выбор, а судьба. Также предполагалось, убежденность в генетической предрасположенности к гомосексуализму ослабит опасения родителей, что «голубые» эстрадные кумиры молодежи свернут их чад на нетрадиционный путь. Если нет врожденной предрасположенности, то этого не произойдет. Действительно, консервативная нетерпимость к гомосексуалистам пошатнулась на Западе под влиянием фактов о генетическом наследовании половых пристрастий. В *Daily Telegraph* от 29 июля 1998 года консервативная Леди Юнг (Lady Young) писала: «Мы должны с большой осторожностью относиться к признанию свидетельств о том, что «кто-то был рожден гомосексуалистом», даже не потому, что это неправда, а потому что это провоцирует борцов за права гомосексуалистов».

Как бы ни были заинтересованы некоторые ученые в том или ином результате, полученные результаты были объективными и беспристрастными. Сейчас нет сомнений, что в склонности к гомосексуализму наследственность играет существенную роль. Например, в одном исследовании близнецов было показано, что у 54 мужчин-гомосексуалистов в 12 случаях их разнояйцовые братья-близнецы также были гомосексуалистами; тогда как среди 46 пар однояйцовых близнецов, где хотя бы один из братьев был гомосексуалистом, в 29 случаях второй брат был той же ориентации. И хотя на близнецов также влияют одни и те же семейные и социальные факторы, достоверное увеличение случаев гомосексуализма у однояйцовых близнецов указывает на определенную генетическую составляющую, влияющую на выбор половых партнеров. Еще более дюжины публикаций подтверждают этот вывод (Bailey J. M., Pillard

R. C. 1991. A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry* 48: 1089-1096; Bailey J. M., Pillard R. C. 1995. Genetics of human sexual orientation. *Annual Review of Sex Research* 6: 126-150).

Заинтригованный Дин Хамер решает установить, какие гены влияют на

склонность к гомосексуализму. Он со своими коллегами опрашивает 110 семей, где есть хотя бы один гомосексуалист, и обнаруживает весьма интересный факт. Похоже, что мужской гомосексуализм передается по материнской линии. Оказалось, что у гомосексуалистов, как правило, был не отец с такими же наклонностями, а брат матери.

Этот факт дал повод предположить, что ген может находиться на хромосоме X, поскольку только эта хромосома у мальчиков наследуется исключительно от матери. Сравнивая генетические маркеры на X-хромосомах у гомосексуалистов и у их родственников с традиционной ориентацией, Хамер быстро обнаружил зависимый маркер *Xq28* в самом конце длинного плеча хромосомы X. Этот маркер встречался у 75% мужчин-гомосексуалистов и только у 25% мужчин с традиционной ориентацией. Случайность такого результата отвергается с вероятностью в 95%. Дальнейшие исследования показали некоторую связь этого гена с нетрадиционной ориентацией у женщин (Hamer D. H. et al. 1993. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 261: 321-327).

Эволюционных биологов, таких как Роберт Трайверс (Robert Trivers), сообщение о том, что подобный ген может лежать на хромосоме X, заставило задуматься. С точки зрения эволюционистов версия гена, ведущая к гомосексуализму, должна довольно быстро исчезнуть из популяции. Однако получается, что данный ген в современном мире встречается не так уж и редко (по некоторым данным, примерно 4% мужчин — гомосексуалисты и немногим меньше — бисексуалы). Поскольку гомосексуалисты не имеют детей, или по крайней мере имеют меньше детей, чем мужчины с традиционной ориентацией, данный ген должен был давным-давно исчезнуть, если, конечно, он не нес какого-нибудь компенсирующего полезного свойства. Трайверс предположил, что поскольку хромосома X вдвое чаще встречается у женщин, чем у мужчин, любой ген на ней, который способствует плодовитости женщины, будет эволюционно закрепляться, даже если он вдвое сократит плодовитость мужской части популяции. Например, предположим, что ген, обнаруженный Хамером, продлевает репродуктивный период женщины или, скажем, оказывает влияние на размер ее груди (это только теоретическое предположение). Любое из этих качеств повлияет на плодовитость женщины. Например, в средние века большая грудь могла быть свидетельством отменного здоровья и привлечь богатого жениха. Дети, родившиеся в таких семьях, не умирали от голода. Даже если у данного гена был побочный эффект, состоящий в том, что некоторые из сыновей предпочитали мужчин, ген мог оказаться полезным для популяции, поскольку давал большие преимущества дочерям.

Таким образом, мы вновь возвращаемся к половому антагонизму. Еще до открытия гена Хамером в публикациях сообщалось о связи гомосексуализма с половым антагонизмом. Вполне возможно, что связь между маркером *Xq28* и

гомосексуализмом ложна или по крайней мере не такая явная. Михаэль Бэйли (Michael Bailey) продолжил изучение наследования гомосексуализма в поколениях и уже не нашел четкой зависимости в передаче предрасположенности к нему по материнской линии. Несколько других ученых повторили работу Хамера и не нашли четкой связи между маркером *Xq28* и гомосексуализмом. В настоящее время кажется вероятным, что связь, установленная Хамером, была присуща лишь той семье, которую он обследовал. Впрочем, сам Хамер весьма осторожен в своих заключениях и говорит, что пока не обнаружен сам ген, рано делать какие-либо выводы (Bailey J. M. et al. A family history study of male sexual orientation: no evidence for X-linked transmission. *Behaviour Genetics*, in press).

*Статья Бейли с соавторами, которую выше приводит автор как находящуюся в печати, так и не вышла в свет. После выхода книги Мэтта Ридли Михаэль Бэйли издал много других статей, посвященных генетике половой ориентации, но ни в одной из них он не опровергал гипотезу о том, что данные гены лежат на хромосоме X, но и не подтверждал этого. «Генетические исследования семей с близнецами дают основание полагать, что половая ориентация находится под влиянием генов, но пока не обнаружен ни один ген, для которого это влияние было бы подтверждено экспериментально», — цитата из его статьи, написанной в соавторстве (Mustanski B. S., Chivers M. L., Bailey J. M. 2002. A critical review of recent biological research on human sexual orientation. *Annu Rev Sex Res.* 13: 89-140).*

Кроме того, ситуация с теорией наследования гомосексуализма осложнилась тем, что появилось серьезное альтернативное объяснение этому явлению. Стало известно, что нетрадиционная сексуальная ориентация коррелирует с очередностью рождения детей. Мужчина с одним или большим числом старших братьев с большей вероятностью станет гомосексуалистом, чем мужчина без братьев или имеющий только младших братьев. Наличие старших или младших сестер никак не влияет на эту закономерность. Закономерность оказалась настолько сильной, что каждый старший брат увеличивает вероятность гомосексуализма у младшего брата на $\frac{x}{y}$ (В житейском понимании, это не так много. Если «нормальный» уровень гомосексуализма принять за 3%, то возрастание вероятности стать гомосексуалистом до 4% как раз и будет увеличением на $\frac{1}{3}$ -) Об обнаружении этой закономерности сообщали в Англии, Голландии, Канаде и Соединенных Штатах Америки, где проводились наблюдения над разными социальными группами людей (Blanchard R. 1997. Birth order and sibling sex ratio in homosexual versus heterosexual males and females. *Annual Review of Sex Research* 8: 27-67).

Многим эта идея очередности гомосексуализма может показаться квазифрейдистской теорией: что-то в отношениях в семьях со старшими

братьями может способствовать развитию гомосексуальных наклонностей. Но как это было всегда, фрейдистское истолкование явления оказывается ложным. (В старом представлении Фрейда о том, что гомосексуализм развивается в семьях с волевой матерью и отстраненным отцом, вероятнее всего, перепутаны следствие и причина. Женоподобный юноша в семье шокирует отца и вызывает естественную озабоченность у матери.) Объяснение этого феномена, скорее всего, лежит в сфере проявления полового антагонизма.

Важным моментом при объяснении этого явления выступает тот факт, что очередность рождения никак не влияет на гомосексуальные наклонности у девочек. Наличие старших сестер тоже никак не сказывается на склонности юноши к гомосексуализму. Что-то важное происходит в утробе матери, что развивает у младших братьев эту наклонность. Наиболее убедительно это явление связывают с тремя генами на хромосоме Y, которые кодируют мембранные клеточные белки — H-Y антигены. Эти белки не оказывают никакого влияния на развитие первичных и вторичных половых признаков, которые полностью находятся под контролем тестостерона и антимюллерового гормона. Значение этих белков только сейчас начинает расшифровываться.

Эти белки называли антигенами по той причине, что они вызывают иммунный ответ у матери во время вынашивания плода. Вполне предсказуемо, что иммунный ответ будет сильнее с каждой новой беременностью сыном (женские эмбрионы не выделяют данные белки, так как у них нет хромосомы Y, где эти гены находятся). Рэй Блэнчард (Ray Blanchard), один из исследователей, изучавших эффект влияния очередности рождения на гомосексуализм, предположил, что истинное назначение белков H-Y состоит в том, чтобы запустить определенные биохимические реакции в тканях, в частности — в головном мозге. Позже были получены подтверждения такого действия белков в опытах на мышах. Так, сильный иммунный эффект со стороны матери может привести к нейтрализации этих белков в теле эмбриона, что, в свою очередь, помешает правильному созреванию мозга будущего мужчины, хотя половые органы будут развиваться нормально. В экспериментах мышат иммунизировали сывороткой против белков H-Y, в результате выросшие мыши-самцы не проявляли никакого интереса к самкам в отличие от контрольных самцов. К сожалению, пока не известно, как и на что влияют эти белки. Похожие результаты были получены в опытах с плодовыми мушками дрозofiлами. Самцы мушек демонстрировали поведение самок, если у них в геноме в определенный момент запускалась экспрессия гена, названного трансформером (Blanchard R., Klassen R 1997. H-Y antigen and homosexuality in men *Journal of Theoretical Biology* 185: 373-378; Arthur B. I. et al. 1998. Sexual behaviour in *Drosophila* is irreversibly programmed during a critical period. *Current Biology* 8: 1187-1190).

Люди — это не мыши и не дрозофила. Есть много свидетельств в пользу

того, что половая дифференциация мозга продолжается после рождения. Абсолютно неверным будет утверждение, что по ментальности гомосексуальный мужчина в точности соответствует женщине. Половые гормоны оказывают мощное влияние на развитие мозга по мужскому типу. Но это не исключает возможности, что при отсутствии влияния определенных гормонов на ранних этапах развития происходят некие изменения, которые могут стать причиной влечения к особям своего пола.

Билл Хамильтон (Bill Hamilton), первым высказавший идею о половом антагонизме, прекрасно понимал, насколько это изменит наши представления о том, что такое ген. «Пришло время понять, — пишет он, — что геном, это не монолитный банк данных с юркими служащими, призванными служить одной цели — поддерживать в нас жизнь и способствовать появлению детей, — как я сам до сих пор считал. Сейчас геном мне все больше напоминает парламент, где в непримиримой схватке сталкиваются эгоистичные фракции». От нового взгляда на геном Хамильтон переходит к переосмыслению того, что такое разум: «Мое самосознание и мое неделимое естество перестали быть таковыми, какими я их себе представлял, и мне не следует стыдиться жалости, которую я испытываю по отношению к себе. Я всего лишь посол в этом мире, нанятый на службу хрупкой коалицией. Я всего лишь исполнитель противоречивых приказов несносных правителей раздираемой распрями империи. Уже в том, что я пишу эти слова, или даже в моей способности написать эти слова звучит претензия на существование меня как чего-то целого, хотя я знаю, что глубоко во мне этой целостности нет. Я представляю собой сложную смесь мужского и женского начал, моих родителей и предков, многочисленных сегментов хромосом, которые сплотились во враждующие группировки за миллионы лет до того, как первые кельты и саксонцы из поэмы Хаусмана (Housman's poem *A Shropshire Lad* — Парень из Шропшира) появились на реке Северн» (Hamilton W. D. 1995. *Narrow roads of gene land*. Vol. 1. W. H. Freeman, Basingstoke).

Представления о генах, вступающих в конфликты друг с другом, и о геноме как о поле битвы между генами детства и генами отцовства или между мужскими и женскими генами — это новая концепция, о которой пока мало известно широкой публике. Но эта концепция уже успела пошатнуть философские основы биологии.

Хромосома 8

Эгоизм

Вас не раздражают инструкции по эксплуатации бытовых приборов? По-моему, это что-то ужасное. Кажется, что в них всегда недостает именно той информации, которая нужна. Многочисленные ссылки гоняют вас по инструкции от первой страницы до последней и назад. В конце концов вы убеждаетесь, что во время перевода с китайского пара страниц была пропущена. Но по крайней

мере издатели не вставили в середину текста пару глав из Шиллера, или инструкцию по управлению лошадью под седлом, или детальное описание машинки, годящейся только для копирования собственного описания. Ну а если главы инструкции к прибору будут перепутаны, а на большинстве страниц вместо текста будут кляксы и каракули, ваши нервы не выдержат, и вы пошлете гневную жалобу в общество защиты прав потребителей. Какие вы нервные. Клетки вашего организма заняты чтением таких инструкций денно и нощно. Например, ген ретинобластомы разбит на 27 небольших частей, разделенных 26 длинными бессмысленными локусами ДНК.

Мать Природа несколько перемудрила со строением генов, сделав их сложнее, чем они могли бы быть. Каждый ген разбит на несколько или множество «абзацев», называемых экзонами, между которыми простираются длинные куски бессмысленной ДНК, называемые интронами, — бесконечные повторы какой-нибудь «фразы», которая никогда не становится белком. Впрочем, некоторые интроны содержат в себе настоящие гены, но эти гены никак не связаны с тем геном, внутри которого они находятся, и вообще не связаны с целями и потребностями данного организма.

Причиной такого безобразия было то, что геном — это книга, которая пишет сама себя в течение миллиардов лет, как писатель работает над черновиком, добавляя и удаляя фрагменты ранее написанного текста. Но у этой живой книги есть еще свои уникальные особенности. В частности, геном — это излюбленное место проживания генетических паразитов. Аналогия может показаться неестественной, но представьте себе писателя, который каждое утро садится за свой компьютер, чтобы продолжить текст инструкции, и видит на экране кричащие и взывающие к нему абзацы с просьбой скопировать их. Те, которые более настойчивы, добиваются своего. И вот в тексте появляется еще пять копий фрагментов, не имеющих к этой теме вообще никакого отношения. Текст инструкции при этом никуда не девается, но распухает от настырных и нахальных паразитических абзацев, процветающих на почве уступчивости писателя.

С возникновением Интернет и электронной почты появились еще более точные аналоги паразитических генов — компьютерные вирусы в широком смысле. Например, если я пошлю сообщение по электронной почте: «Будьте осторожны. В Интернет появился новый опасный вирус, передающийся по почте с прикрепленным файлом *marmalade*. Если вы щелкнете на этом файле, то вся информация с жесткого диска будет удалена. Перешлите это письмо по почте своим друзьям, чтобы предупредить их». В действительности никакого вируса под именем *marmalade* не существует. Но мое тревожное письмо заставит получателя скопировать его и переслать друзьям. Таким образом, мое письмо — это и есть самокопирующийся вирус (пример взят из статьи Susan Blackmore. 1997. The power of the raeme meme. *Skeptic* 5, № 2, p. 45).

До сих пор в этой книге мы рассматривали гены, у которых в геноме было определенное назначение. Напомню, ген — это последовательность ДНК, в которой записан рецепт одного белка. Но 97% ДНК нашего генома не содержит никаких генов вообще. Все это огромное пространство населяют «существа», называемые псевдогенами, ретро- псевдогенами, сателлитами, минисателлитами, транспозонами и ретротранспозонами, одним словом, «бесполезная ДНК», или еще более точный термин — «эгоистичная ДНК». Некоторые представители этой братии действительно являются генами, но в большинстве своем эти кусочки ДНК никогда не транслируются в какие-либо белки. Поскольку эгоизм тематически связан с половым антагонизмом, который мы рассмотрели в предыдущей главе, эту главу посвятим эгоистичным генам.

По правде говоря, я зарезервировал эту тему для хромосомы 8 только лишь потому, что не нашел на ней ничего примечательного для этой книги. Я не хочу сказать, что на хромосоме 8 собрались особенно скучные гены или что их мало. Просто до сих пор гены данной хромосомы очень мало изучены и роль многих из них не ясна. По крайней мере, мне не попала на глаза ни одна яркая публикация, которая привлекла бы мое внимание. (Возможно, из-за того что это не самая длинная и не самая короткая хромосома, исследователи мало обращали на нее внимания.) Бессмысленная ДНК составляет большую часть не только этой, но и всех остальных хромосом. Несмотря на то что мы называем эту ДНК бессмысленной, именно для нее впервые нашлось практическое применение в криминалистике для установления личности с помощью генетического анализа.

Гены содержат в себе прописи белков, но не все белки, прописи которых есть в геноме, нужны и желанны в организме. Чаще всего в нашем геноме встречается ген, кодирующий белок обратную транскриптазу. В организме человека для этого белка нет никакой работы. Если бы из генома отдельно взятого человека извлекли и удалили все копии гена обратной транскриптазы, здоровье, долголетие и благополучие человека от этого совершенно не пострадали бы, скорее наоборот. Обратная транскриптаза нужна только одной группе паразитов — ретровирусам. Это необходимый элемент жизненного цикла вируса СПИДа, без которого он не смог бы заражать и убивать людей. Для клеток человека этот белок бесполезен, он несет только дополнительную угрозу. Тем не менее это самый обычный ген в нашем геноме. Насчитывается несколько сотен, а может быть, даже тысяч копий данного гена по всему геному человека. Открытие, которое должно насторожить нас не меньше чем факт, что половина продаваемых лекарств в аптеках — подделки. Почему так получилось?

Объяснение заключается в функции белка обратной транскриптазы. Данный фермент прикрепляется к РНК, копирует ее обратно в ДНК и встраивает полученный фрагмент ДНК в геном. Это обратный билет для генов, покинувших геном. С помощью обратной транскриптазы вирус СПИДа встраивает свой геном в хромосому человека — лучший способ спрятаться и копироваться вместе с

хромосомой, не затрачивая на это никакого труда. Множество генов обратной транскриптазы — это тела вирусов, выстроившихся когда-то давно или недавно в геном человека и оставшихся здесь на века, а может, на время. Несколько тысяч таких инертных вирусных частиц насчитывается во всех хромосомах человека. В общей сложности человеческие эндогенные ретровирусы (human endogenous retroviruses, Hervs) составляют 1,3% длины всего генома. Может показаться, что это не так много, но следует вспомнить, что все родные гены человека составляют всего 3% длины генома. Если идея о том, что вы произошли от обезьяны, ранит ваше достоинство, то задумайтесь над тем, что с еще большей уверенностью можно сказать, что мы все произошли от вирусов.

Но что делают все эти вирусы в нашем геноме? В действительности большинство из них уже нельзя назвать вирусами. Они потеряли многие свои гены, в некоторых случаях осталась одна обратная транскриптаза. На каком-то этапе активный паразит прекратил свой небезопасный бизнес заражения окружающих людей с помощью слюны или во время полового акта, а вместо этого устроился бесплатным пассажиром в хромосоме и передается уже не от человека к человеку, а из поколения в поколение. Генетический паразит в чистом виде. При этом некоторые бывшие вирусы, называемые ретротранспозонами, продолжают копировать себя, плодясь внутри генома в невероятных количествах.

Наиболее известным из них является самокопируемая последовательность ДНК, называемая LINE-i. Это «абзац» ДНК длиной от 1 000 до 6 000 «букв», ближе к середине которого находится пропись обратной транскриптазы. Последовательность LINE-i не только часто встречается в геноме — насчитывается более 100 000 копий, — но еще и склонна к образованию колоний. В некоторых местах на хромосомах этот «абзац» текста повторяется множество раз, образуя длинную цепь. LINE-i занимает своими копиями 14,6% генома, т.е. эта последовательность встречается примерно в 5 раз чаще, чем нормальные гены человека. При этом пандемия LINE-i продолжается. Вся последовательность LINE-i может транскрибироваться с хромосомы, синтезировать свой собственный белок обратную транскриптазу, которая опять превращает РНК LINE-i в ДНК и встраивает новую копию в любом месте генома. Вот почему в геноме так много копий LINE-i. Возмутительно, не правда ли? Наш геном полон генов, которые хороши лишь тем, что могут успешно копировать себя. «У блохи есть меньшая блоха, которая живет на ней, а ту кусает еще меньшая блоха, и так до бесконечности». Последовательность LINE-i в этом плане не исключение. На ней успешно паразитирует другой, более мелкий, но еще более успешный паразит — ретротранспозон Alu. Этот ретротранспозон давно забросил куда-то свою обратную транскриптазу (а зачем она ему, когда вокруг так много LINE-i), сократив свое тельце всего до 180-280 «букв». Несмотря на то что в тексте Alu не записана структура никаких белков, он успешно транскрибируется и использует чужие обратные транскриптазы для

возвращения своих копий в геном. Всего в геноме человека более 2 млн копий Alu, которыми заполнено 10% генома человека (Kazazian H. H., Moran J. V. 1998. The impact of retrotransposons on the human genome. *Nature Genetics* 19: 19-24).

Последовательность нуклеотидов в Alu очень сильно напоминает один настоящий ген — ген белка, который входит в состав рибосомы, — органеллы, выполняющей синтез белков в соответствии с кодом, записанным в РНК. Насколько случайно такое сходство, пока неизвестно. Характерной особенностью этого гена является наличие так называемого внутреннего промотора — особой последовательности ДНК, которая для белков, выполняющих считывание генов с хромосом, служит призывной надписью: «ПРОЧТИ МЕНЯ». Обычно промоторы находятся перед началом гена, но в данном случае команда на чтение гена объединена с самим геном, что объясняет столь высокую частоту его копирования. Alu, скорее всего, является псевдогеном. Псевдогены в большинстве своем — это остатки генов, которые в результате мутаций утратили свои функции, но благодаря свойству самокопирования зависли на грани существования и исчезновения. Они остаются балластом в геноме и продолжают накапливать мутации. В конце концов, они совсем перестают напоминать гены, от которых произошли. Например, один псевдоген повторяется в хромосоме 14 раз на 11 хромосомах. Когда-то это были 14 копий одного, вероятно, важного гена, который утратил свое значение в ходе эволюции. Мутации в «молчащих» генах стали стремительно накапливаться, поскольку не вели ни к каким положительным или отрицательным последствиям для организма. В результате в геноме появилось 14 призраков, отдаленно напоминающих гены. Это не единственный пример, но что интересно, именно эти 14 генов обнаружены также в геномах обезьян. По крайней мере три копии этого гена уже не функционировали, когда приматы разделились на обезьян Старого и Нового Света. Это свидетельствует о том, затаив дыхание, говорят ученые, что эти гены утратили свои функции и остаются балластом на протяжении вот уже почти 35 млн лет (Casane D. et al. 1997. Mutation pattern variation among regions of the primate genome. *Journal of Molecular Evolution* 45: 216-226).

Милли (iiii.i копий Alu накопились в нашем геноме относительно недавно. Эта последовательность известна только у приматов. Различают пять подтипов Alu, причем один подтип появился уже после того, когда наши предки отделились от предков шимпанзе, т.е. в течение последних 5 млн лет. У других животных есть свои внутренние генетические паразиты. Так, в геноме мышей было обнаружено много копий другой последовательности, названной B1.

Последовательности LINE-i и Alu были открыты и подсчитаны недавно, что привело ученых в шок. Оказывается, наш геном — это большая помойка. Он напоминает компьютер, зараженный разнообразными вирусами, способными только к копированию самих себя и заполонившими весь жесткий диск.

Примерно 35% генома представлено эгоистичными псевдогенами. Каждый раз, когда клетка копирует хромосомы перед делением, она тратит 35% энергии впустую. В нашем геноме давно пора навести порядок.

Никто не ожидал таких результатов. Когда ученые только приближались к геному как к святыне, никто не мог себе представить, что основными его жильцами будут неконтролируемые и эгоистичные псевдогены. Хотя нам следовало это предвидеть, поскольку все предшествующие уровни жизни также кишели паразитами: черви в кишечнике, бактерии в крови и вирусы в клетках. Почему бы в геноме не развестись ретротранспозонам? Кроме того, с середины 70-х годов прошлого столетия среди биологов-эволюционистов появилось и крепнет представление о том, что в основе естественного отбора лежит не столько состязание между видами, или подвидами, или отдельными особями, сколько состязание между генами, использующими организмы или их сообщества в качестве временных «боевых слонов» для борьбы с другими генами. Именно поэтому, вместо того чтобы с наслаждением и комфортом провести собственную жизнь, все живые организмы расходуют всю свою энергию и рискуют жизнью ради того, чтобы родить и вырастить свое потомство. И все живые организмы устроены так, что очень быстро стареют и умирают после прохождения репродуктивного периода жизни, а в случае с тихоокеанским лососем — умирают одновременно с появлением своего потомства. В этом нет никакого здравого смысла, если посмотреть на жизнь глазами эгоиста, но в этом есть огромный смысл для эгоистичных генов, управляющих нами изнутри как своими гоночными машинами, чтобы победить в соревновании и оставить как можно больше копий самих себя. Генам не важна продолжительность жизни отдельной особи. Им важно, чтобы эта особь оставила после себя как можно больше потомков в следующем поколении. Если гены «эгоистичны», а наши тела — это лишь их «машины» (спорная терминология, позаимствованная у Ричарда Докинза (Richard Dawkins)), то стоит ли удивляться, что некоторые гены нашли способ размножаться, даже не связывая себя никакими обязательствами перед организмом. Нет также ничего удивительного в том, что геном, как и организмы, оказался сам полем боя и эволюционного соревнования между генами. С 70-х годов прошлого столетия эволюционная биология стала наукой не о животных, а о генах.

В 1980 году двое ученых впервые попытались объяснить наличие в геноме огромных локусов ДНК, не кодирующих белки, тем, что эти локусы заполнены эгоистичными генетическими элементами, занятыми лишь копированием самих себя. «Поиск других объяснений, — пишут они, — может быть полезной тренировкой ума, но бесполезен в плане результатов». За такое дерзкое предсказание они были высмеяны научным миром. В среде генетиков того времени все еще царило убеждение, что если в геноме человека что-то есть, то это должно быть наполнено определенным значением для человека, а не для самого себя. Гены представлялись всего лишь прописями белков. Смешно было

думать, что они преследуют какие-то собственные далеко идущие планы. Но предположение об эгоистичной природе генов вскоре было блестяще доказано. Хотя гены не могут мыслить и строить планы, те из них, которые отличаются эгоистичным нравом, просто копируют и продлевают себя, в то время как все остальные быстро сходят со сцены (Doolittle W. E, Sapienza C. 1980. Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature* 284: 601-603; Orgel L. E., Crick F. H. C. 1980. Selfish DNA: the ultimate parasite. *Nature* 284: 604-607).

Сегменты эгоистичной ДНК — это не просто бесплатные пассажиры, чье присутствие просто увеличивает длину хромосом и приводит к большим затратам энергии во время их копирования. Эти сегменты еще нарушают целостность генов. Поскольку эгоистичные сегменты имеют обыкновение перепрыгивать с места на место или встраивать свои копии в любом месте на хромосомах, иногда случается, что они появляются внутри действующего гена, разрывая его на части, а потом перескакивают в новое место, вновь сшивая ген в прежнем месте. Именно такое поведение транспозонов впервые описала в 1940 году блестящий ученый-генетик Барбара Мак-Клинток (Barbara McClintock), которую ученый мир долго игнорировал и не замечал. (В конце концов за свои открытия она была удостоена в 1983 году Нобелевской премии.) Свое открытие она сделала, наблюдая за изменениями цвета зерен кукурузы в початках — признак, безусловно, наследуемый, но передающийся с нарушениями закона Менделя, что можно было объяснить только обратимой мутацией в гене, определяющем цвет зерен (McClintock B. 1951. Chromosome organisation and genetic expression. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 16: 13-47).

В геноме человека ретротранспозоны LINE-1 и Alu также вызывают мутации, «приземляясь» в середине генов. Например, разрывая на части ген фактора сворачиваемости крови, они вызывают гемофилию. Но по пока непонятным причинам наш геном в меньшей степени страдает от транспозонов, чем геномы других организмов. В среднем только 1 из 700 мутаций у человека вызывается «прыгающими генами», тогда как у мышей примерно 10% мутаций связано с активностью транспозонов. Потенциальная опасность транспозонов была продемонстрирована в 1950-х годах в экспериментах на плодовых мушках дрозофилах.

Дрозофилы — излюбленный объект для генетических исследований. Для чистоты экспериментов обычно используют мушек одного вида, *Drosophila melanogaster*, которых развели в лабораториях всего мира. Естественно, мелкие, едва заметные мушки часто сбегает из лабораторий и скрещиваются с аборигенными видами. Один из родственных видов мушек, *Drosophila willistoni*, несет в своем геноме активный транспозон, названный Р-элементом. Однажды в 50-х годах прошлого столетия где-то в Южной Америке вероятно в результате кровосмешения Р-элемент из *Drosophila ivillistoni* перепрыгнул в *Drosophila melanogaster*. (Одна из угроз, которую несут в себе так называемые

ксенотрансплантанты — органы свиньи или бабуинов, используемые для лечения людей, — состоит в том, что с этими органами в геном человека могут попасть чужеродные транспозоны, так, как это произошло с Р-элементом у плодовых мушек.) С тех пор Р-элемент распространился среди плодовых мушек как степной пожар. Сейчас этот транспозон может быть обнаружен практически в любой дикой плодовой мушке, хотя это уже не та форма, которая впервые была зарегистрирована в 1950-х годах. Р-элемент отличался способностью встраиваться в гены и инактивировать их. Со временем у мушек сработали какие-то механизмы подавления транспозона и его копии застыли в геноме вечными бесплатными пассажирами.

В геноме человека такие активные разрушители генов, как Р-элемент, пока не зарегистрированы. Похожий транспозон с именем «спящая красавица» был обнаружен в лососе. Когда в лабораторных условиях его внедрили в культуру клеток человека, он проявил незаурядную способность «скакать» по хромосомам, разрушая встречающиеся гены. Видимо, что-то подобное когда-то произошло и с транспозоном *Alu*, который был занесен в геном предков человека. Перенос скачущих генов от вида к виду сначала вызывает их бурную экспансию, пока геном не выработает механизмы подавления транспозона, после чего его малоактивные или инактивированные копии навсегда остаются «вшитыми» в геном. Тот факт, что гены человека сейчас не сильно

Страдают от активности транспозонов, говорит о том, что последняя инвазия случилась довольно давно, и геном уже успел справиться с ней.

В этом плане, как и во многих других, нам очень повезло в отличие от мушек дрозофил. Механизм подавления транспозонов у нас один и тот же. Согласно последней теории этот механизм состоит в метилировании цитозина. Цитозин, как вы помните, это «буква» С в генетическом алфавите. Метилирование, или, другими словами, добавление к цитозину метильной группы из атома углерода и трех атомов водорода, препятствует считыванию информации с генов. Большинство генов в геноме, а также их промоторы (структуры в начале генов, запускающих их считывание) находятся в заблокированном состоянии. Общеизвестно, что метилирование в клетках используется для отключения генов, которые не нужны в данной ткани. Вот почему мозг отличается от печени, а печень от кожи и т.д. Но недавно получила подтверждение альтернативная теория назначения метилирования ДНК, согласно которой этот процесс не столь важен для дифференциации тканей, как для подавления транспозонов и других внутригеномных паразитов. Действительно, ДНК ретротранспозонов *Alu* и *LINE-1* наиболее метилирована в геноме. На ранних стадиях развития эмбриона в клетках почти нет метилированной ДНК и все гены находятся в рабочем состоянии. В это время особые белки проходят с инспекцией вдоль всех хромосом, распознают и метилируют гены вирусов и транспозонов. Первое, что происходит в раковых клетках, — это деметилирование ДНК. В результате все

генетические паразиты оказываются на свободе и быстро увеличиваются в числе. Именно в результате их активности в раковых клетках стремительно накапливаются мутации, до неузнаваемости изменяя клетки. Метилирование — это первый рубеж, который выстраивает клетка против проникших в нее генетических паразитов (Yoder J. A. *et al.* 1997. Cytosine methylation and the ecology of intragenomic parasites. *Trends in Genetics* 13: 335-340).

Генетические паразиты чрезвычайно разнообразны по размерам и поведению. LINE-1 состоит примерно из 1 400 «букв», Alu содержит как минимум 180 «букв», но есть еще более мелкие элементы, способные к копированию себя в длинные повторяющиеся последовательности. Их даже трудно назвать паразитами. Они не способны прыгать по геному и разрушать гены, но они существуют только потому, что способны обманным способом копировать себя. Именно эти короткие чередующиеся последовательности ДНК нашли применение в криминалистике. Познакомьтесь с «гипервариабельным минисателлитом». Эти последовательности не обошли своим вниманием ни одной хромосомы и образовали более 1 000 колоний по всему геному. И во всех случаях данный участок хромосомы представляет собой множество повторов одного «слова» длиной примерно в 20 «букв». Само «слово» может меняться в разных местах хромосомы и у разных людей, но чаще всего оно представлено такой последовательностью нуклеотидов: GGGCAGGAXG (где X — любой нуклеотид). Интересно, что эта последовательность очень напоминает аналогичный генетический элемент в геномах микроорганизмов, где он служит точкой инициации процесса обмена генами между бактериями одного вида. Есть данные, что и в геноме человека эти последовательности вовлечены в обмен генами между хромосомами. Для соответствующих белков эта последовательность выступает в роли транспаранта «ЗАМЕНИ МЕНЯ».

Посмотрите, примерно так выглядит минисателлит:

GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-
GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-
GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-
GGGCAGGATG

В данном случае у нас 10 повторов одного «слова». В других местах на хромосомах (а таких мест тысячи) может быть от 5 до 50 повторов. Следуя инструкциям, клетка приступает к обмену между аналогичными последовательностями минисателлитов на одной или разных хромосомах.

При этом обмен происходит случайным образом, в результате чего в одном месте количество повторов уменьшается, а в другом — увеличивается. Такие

обмены случаются достаточно часто, чтобы гарантировать, что у каждого человека образуется совершенно уникальное чередование минисателлитов в хромосомах. В то же время этот процесс не настолько быстрый, чтобы нельзя было заметить явное сходство между родителями и детьми. Сравнение повторов в тысячах серий минисателлитов позволяет достоверно установить родственные связи и идентифицировать человека по биологическим образцам.

Минисателлиты впервые были обнаружены совершенно случайно Алеком Джеффри (Alec Jeffreys) и его помощницей Вики Уилсон (Vicky Wilson) в 1984 году. Они изучали эволюцию генов, сравнивая между собой гены человеческого мышечного белка миоглобина и аналогичного белка тюленей, и вдруг в середине гена обнаружили серию повторяющихся последовательностей ДНК. Поскольку «слова» во всех минисателлитах почти одинаковы, но количество повторов разное, они оказались удобными элементами для обнаружения их в геноме и подсчета отличий между индивидами. Оказалось, что число повторов в одном и том же месте на хромосоме настолько изменчиво, что минисателлиты могут служить генетическими «отпечатками пальцев». Полоски минисателлитов на генетической карте хромосомы выглядят, как штрих-код на товарах в супермаркете. Джеффри сразу же осознал значимость своего открытия. Забыв о гене миоглобина, который был темой его исследований, он разрабатывает различные методы применения минисателлитов на практике. Созданием базы данных минисателлитов первыми заинтересовались иммиграционные службы. Они решили, что с помощью биологических тестов можно определять, есть ли у человека, подавшего заявление на получение туристической визы для поездки в какую-либо страну, близкие родственники, которые уже ранее проникли в эту страну и осели там. Генетическая идентификация на практике показала всю свою мощь. Но наиболее широкое применение этот метод нашел в криминалистике, о чем речь пойдет ниже (Jeffreys A. J. et al. 1985. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* 314: 67-73).

2 августа 1986 года неподалеку от деревни Нарборг (Nar-borough) в английском графстве Лестершир (Leicestershire) в кустах терновника было обнаружено тело пятнадцатилетней школьницы. Даун Эшворс (Dawn Ashworth) была изнасилована и убита. Неделей позже полиция арестовала молодого грузчика из местного госпиталя Ричарда Бакланда (Richard Buckland), которому было предъявлено обвинение. На этом можно было бы поставить точку. Бакланд уже был на пути в тюрьму за изнасилование и убийство. Но полиции не давал покоя другой случай изнасилования и убийства пятнадцатилетней школьницы, Линды Манн (Lynda Mann), здесь же в Нарборге тремя годами ранее. Ее тело было брошено посреди поля, и многое указывало на то, что оба изнасилования совершил один и тот же человек. Но Бакланд отказывался признаться в совершении убийства.

О новом методе Алека Джеффри полицейские узнали из газет. Джеффри

работал в Лестершире всего в 10 милях от Нарборга. Полицейские обратились к Джефффри с просьбой помочь установить убийцу Линды Манн. Он согласился попробовать. Полицейские предоставили ученому образцы спермы с обоих мест преступления, а также образец крови Бакланда.

Получение и анализ ДНК были связаны с некоторыми проблемами, но через неделю работа была завершена. Действительно, два образца спермы были идентичными, но они не совпадали с образцом крови. ДНК из крови Бакланда содержала совершенно иные последовательности минисателлитов. Бакланд не мог быть убийцей.

Полиция Лестершира считала, что, должно быть, Джефффри допустил в своих методах какую-то ошибку — результат совершенно абсурдный. Джефффри повторил тест. Независимую экспертизу провели в лаборатории министерства внутренних дел Великобритании. Результаты совпали. Полиции ничего не оставалось делать, как закрыть дело в отношении Ричарда Бакланда. Впервые в истории криминалистики невиновность человека была доказана по его геному.

Сомнения у полиции все же оставались, ведь Бакланд признал себя виновным в убийстве второй школьницы. Но позже полицейские убедились, что генетика предоставляет наиболее совершенные методы как для выявления преступника, так и для снятия ложных обвинений и самооговоров. Через пять месяцев после убийства Эшуорс полиция взяла анализы крови у 5 500 жителей Нарборга и окрестных селений для проведения генетического тестирования. Ни один из образцов не совпал с образцами ДНК с мест преступлений.

Но шило в мешке не утаишь. Однажды рабочий пекарни по имени Ян Келли (Ian Kelly) рассказал своим друзьям, что сдавал анализ крови, хотя и не проживал в Нарборге. Его об этом попросил другой рабочий пекарни родом из Нарборга — Колин Питчфорк (Colin Pitchfork). Питчфорк говорил Келли, что полиция имеет на него зуб и хочет посадить без всяких причин. Как только коллеги Келли сообщили об этом в полицию, Питчфорк был арестован и вскоре признался в обоих убийствах. На этот раз его признание подтвердил и генетический тест. Минисателлиты в ДНК из крови Питчфорка точно совпали с образцами, взятыми с мест преступления. 23 января 1988 года Питчфорк был приговорен к пожизненному заключению.

Генетический фингерпринт сразу же стал наиболее востребованным и надежным методом современной криминалистики. Дело Питчфорка стало убедительной демонстрацией возможностей метода и задало тон в криминалистике на десятилетия вперед. Это метод, который четко и убедительно может показать невиновность человека, несмотря на множество свидетельств и улик, доказывающих его вину. И только одно упоминание этого метода заставляет преступников признаться в своих преступлениях, поскольку им

хорошо известна надежность и точность генетического фингерпринта. При умелом использовании для достоверного установления личности человека достаточно ничтожного количества биологического материала: выделений из носа, слюны, фрагментов волос и костей, десятилетия пролежавших в земле.

После дела Питчфорка генетический фингерпринт стал одним из наиболее распространенных методов криминалистики. Так, в Великобритании только за 1998 год на судебную экспертизу было взято 320 000 проб ДНК, что позволило установить вину 28 000 преступников, и вдвое больше людей были оправданы благодаря этому методу. С тех пор техника была усовершенствована. Сейчас сравнение проводят по единственной, наиболее изменчивой серии минисателлитов. Упростить генетический фингерпринт позволили методы амплификации ДНК. Теперь минисателлиты, или даже микросателлиты, действительно выглядят, как штрих-код на полосках агара. Для достижения большей точности анализу подвергается не только длина минисателлита, но и последовательность «букв» в нем. Впрочем, есть много дискредитирующих примеров предвзятого использования этого метода в суде, что не удивительно, раз уж юристы берутся за дело. (В большинстве случаев, когда на основе генетического фингерпринта в суде принимались ложные решения, причина была не в самом методе, а в человеческой неграмотности в вопросах статистики. Так, суд присяжных скорее оставит результаты генетического теста без внимания, если объявить, что ошибка метода составляет 0,1%. Напротив, присяжных легко убедить в достоверности результатов, если сказать, что метод позволяет четко идентифицировать одного человека из тысячи. Сказано одно и то же, а эффект разный.) (Reilly P. R., Page D. C. 1998. We're off to see the genome. *Nature Genetics* 20: 15-17.)

Генетический фингерпринт произвел революцию не только в криминалистике, но и в других областях медицины и биологии. Этот метод был использован в 1990 году для того, чтобы убедиться в подлинности эксгумированного тела Иозефа Менгеле (Josef Mengele). Этот метод использовался также в нашумевшем деле, касавшемся президента

США и запятнанного платья Моники Левински (Monica Lewinsky). Этот же метод позволил вывести на чистую воду лже-наследников Томаса Джефферсона (Thomas Jefferson). Наверное, наиболее востребованным этот метод стал для установления отцовства. В 1998 году частная компания Identigene вдоль всех трасс Америки расставила свои рекламные щиты с надписью «КТО ОТЕЦ? ЗВОНИТЕ 1-800- DNA-TYPE». Компания принимала по 300 звонков в день, несмотря на то что стоимость одного теста составляла 600 долл. Звонки поступали как от матерей-одиночек, желающих прищучить убежавших отцов, так и от отцов, встревоженных тем, что ребенок уж слишком похож на соседа. Примерно две трети случаев обращений матерей подтверждались тестированием. Неизвестно, перетянула ли чаша горечи мужчин, узнавших о неверности своих

супруг, чашу облегчения от подтверждения отцовства. Не удивительно, что в Великобритании первые частные компании по выяснению отцовства подверглись резкой обструкции со стороны прессы, поскольку согласно общественному мнению такими методами могут пользоваться только государственные организации, но не частные компании.

Отвлечемся на более романтическую историю. Методы генетического фингерпринта позволили узнать, зачем поют птицы. Вы замечали, что дрозды, малиновки и соловьи продолжают петь уже после того, как обзавелись гнездами и птенцами? Это как будто противоречит представлению о том, что птицы поют исключительно для привлечения самок. В конце 1980-х годов орнитологи начали генетическое тестирование птиц с целью установить, отцом каких птенцов и в чьих гнездах являются самцы певчих птиц. К удивлению, было обнаружено, что в птичьих семьях, чья верность служила нам примером в сказках и рассказах и которые так дружно вместе строят гнездо и нянчат птенцов, очень часто птенцы оказывались не от «супруга». Измены оказались гораздо более частым явлением, чем этого можно было ожидать (видимо, потому что и у птиц самки делают это под большим секретом). Первые эксперименты с тестированием ДНК вызвали широкий интерес у ученых, изучающих другие организмы. На основе многочисленных данных была сформулирована теория о «семенном соревновании». Эта теория объясняла, почему семенники у шимпанзе в четыре раза больше, чем у горилл, хотя гориллы почти втрое больше по размеру, чем шимпанзе. Горилла-самец монополизирует свой гарем, поэтому его семени не с кем соревноваться. В стае шимпанзе беспорядочные половые связи. Шанс оставить потомство есть только у тех самцов, которые непрерывно занимаются оплодотворением. Соревнование между самцами шимпанзе идет на уровне объемов производимого семени. Тесты также объяснили, почему птицы продолжают петь все лето. В заботах о семье они не забывают «сходить налево» (Ridrey M. 1993. *The Red Queen: sex and the evolution of human nature*. Viking, London).

Хромосома 9

Болезни

На хромосоме 9 лежит хорошо известный ген — ген группы крови. Задолго до того как появился генетический фингерпринт, в криминалистике широко использовалось определение группы крови. Если на месте преступления были пятна крови, то с помощью сравнительного анализа можно было установить, совпадает ли группа крови пятен с группой подозреваемого. Если группы были разными, с человека снималось подозрение, если одинаковые — это ничего не доказывало, так как вероятность случайного совпадения очень высока. Поскольку судьи и присяжные никогда не были сильны в науке, на неопределенности данных о группе крови можно было сыграть как в сторону защиты, так и в сторону обвинения. В 1946 году суд Калифорнии признал Чарли

Чаплина отцом нескольких незаконнорожденных детей, несмотря на полное несоответствие их групп крови, оправдываясь тем, что эти данные ненадежны. В наши дни определение группы крови в криминалистике уходит в прошлое, уступая место более совершенному методу установления идентичности человека и родственных связей по изменчивым минисателлитам (см. предыдущую главу). Точное определение группы крови гораздо важнее в медицине, поскольку переливание крови другой группы или пересадка органов могут оказаться фатальными. Кроме того, определение группы крови может много рассказать нам об истории миграции племен древних людей, хотя и тут были открыты более интересные гены, что отодвинуло анализы

крови в антропологии на второй план. Но с 1990 года интерес к белкам группы крови вновь возрос. Их изучение пролило свет на эволюцию генов и причины генетического разнообразия людей.

Наиболее известная и широко используемая система анализа крови позволяет разделить всех людей на четыре группы. Эта система впервые была предложена в 1900 году, и сразу же возникли три разных принципа именования групп, что до сих пор вносит путаницу. По системе Мосса (Moss) группа крови I — это то же самое, что группа IV по системе Янеки (Jansky). Поэтому предпочтение было оказано альтернативной системе групп крови, предложенной Виннесом (Viennese), которая получила международное признание. В ней вместо номеров используются буквы: O, A, B и AB. Врач Карл Ландштайнер первым описал, что происходит после переливания не той группы крови: «lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums» — слипание и разрушение клеток крови. Но взаимосвязи между группами крови не так-то просто было объяснить. Люди с группой A могут быть донорами для людей с группами крови A и AB, с группой B — для B и AB. Кровь группы AB можно переливать только людям с этой же группой крови, а вот кровь группы O — всем, это универсальные доноры. Эти группы крови встречаются по всему миру независимо от расовой или национальной принадлежности людей. Так, в Европе примерно у 40% населения группа крови O, еще у 40% — A, у 15% — B и у 5% — AB. Похожие соотношения и на других континентах, за исключением коренного населения Америки, преимущественно имеющего группу крови O. (Только у североканадских индейцев встречается группа крови A, а у эскимосов — AB и B.)

Лишь в 20-х годах прошлого столетия стало ясно, что группы крови наследуются генетически, а сами гены были открыты только в 90-х годах. Группы A и B связаны с наличием двух «кодоминантных» версий одного и того же гена, а группа O представляет собой рецессивный фенотип, связанный с серьезной мутацией этого гена. Ген лежит на хромосоме 9 в конце длинного плеча. Полный «текст» гена состоит из 1 062 «букв», разделенных на шесть коротких и один длинный экзон («абзац»). Экзоны гена разбросаны по

хромосомному локусу длиной 18 000 «букв». Это средней длины ген, в середине которого находятся пять интронов разной длины. Ген кодирует белок галактозил-трансферазу — фермент, катализирующий одну из биохимических реакций (Crow J. F. 1993. Felix Bernstein and the first human marker locus. *Genetics* 133: 4-7).

Версии гена А и В отличаются друг от друга всего по семи нуклеотидам, причем три из них синонимичны, т.е. мутация не ведет к изменению соответствующей аминокислоты в белке. Остальные четыре мутации в позициях 523, 700, 793 и 800 приводят к изменению белка. У людей с группой крови А в этих позициях находятся «буквы» С, G, С и G; а у людей с группой В — G, А, А, С. Но это не абсолютная закономерность, у ряда людей встречаются промежуточные формы гена, а у некоторых людей с группой А в конце гена пропадает еще одна «буква». Но этих незначительных изменений вполне достаточно, чтобы иммунная система человека отличала конечные белки и отвечала аллергической реакцией на чужую группу крови (Yamamoto F. et al. 1990. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature* 345: 229-233).

У людей с группой О ген отличается единственной мутацией от гена группы А, но в этот раз вместо замены «буквы» происходит ее выпадение (делеция). В позиции 258 отсутствует «буква» G, но результат этой мутации сокрушительный. Делеция нуклеотида приводит к так называемому сдвигу рамки считывания, в результате чего весь «текст» гена, следующий за мутацией, превращается в полную галиматью. (Если бы природа использовала генетический код, предложенный в 1957 году Фрэнсисом Криком (Francis Crick), то мутаций со сдвигом рамки считывания не существовало бы.) Генетический код считывается словами по три буквы без пробелов и знаков препинания. Например, возьмем ряд трехбуквенных слов: *раз был так рад где вас нет бал тут шел там вал. Я* согласен, не очень познавательно и совсем не поэтично. Но дело не в этом. Заменим в первом слове *р* на *т*. *таз был так рад ...* По крайней мере стало не хуже. Удалим первую букву, но при условии, что слова остались трехбуквенными: *азбылт акр адг дев асн етбалтутти елт амв*. Теперь уже не только смысла фразы, но и слов понятных не осталось. Именно это и произошло с геном АВО у людей с группой крови О. Если из этого гена и получается какой-то белок, то своих каталитических функций он не выполняет.

Но что же при этом изменяется в человеке, кроме группы крови? Люди с группой О во всех сферах жизни чувствуют себя ничуть не хуже, чем люди с другими группами крови. Онкологические заболевания у них возникают не чаще, они показывают такие же результаты как в спорте, так и в искусстве. Даже в дни разгула евгеники никто не призывал стерилизовать людей с не той группой крови. Группа крови социально и политически нейтральна и от группы крови абсолютно ничто не зависит.

Становится интересным, почему, если группа крови абсолютно нейтральна, в ходе эволюции сложилось современное соотношение людей с разными группами крови? Было ли чистой случайностью то, что у всех коренных жителей Америки группа крови О? На первый взгляд, это хорошее доказательство теории нейтральной эволюции, предложенной в 1968 году Моту Кимурой (Motoo Kimura). Основная идея теории состоит в том, что ошеломляющее генетическое разнообразие живых организмов стало возможным потому, что мутации во многих генах совершенно нейтральны и возникают не в результате естественного отбора, а в результате его отсутствия. Дрейф генов от общего предка происходит по тем же принципам случайности, по которым капля чернил растекается по промокательной бумаге. Если бы мы вернулись на миллион лет назад, то обнаружили бы многочисленные генетические отличия между нами и нашими предками, но в большинстве случаев эти отличия оказались бы совершенно нейтральными во всех отношениях.

Приверженцы «нейтральной» и «селективной» эволюции поначалу приняли друг друга в штыки, но когда пыл угас, многие ученые сошлось во мнении, что большинство мутаций, которые мы наблюдаем, совершенно никак себя не проявляют. Чем больше наука постигала строение белков, тем очевиднее становилось, что мутации затрагивают, как правило, те области белков, которые лежат далеко от биологически активных центров, поэтому никак не могут повлиять на химическую активность белка. В одном белке, известном еще у животных кембрийского периода, отмечено 250 генетических изменений у представителей всего животного мира. Но только шесть из них как-то влияли на его активность (Dean A. M. 1998. The molecular anatomy of the ancient adaptive event. *American Scientist* 86: 26-37).

И все же в отношении групп крови мы теперь знаем, что в действительности они не так нейтральны, как казалось ранее. Какой-то смысл они все же несут. С 1960-х годов стали поступать факты о взаимосвязи группы крови и диареи. Оказалось, что расстройство желудка у детей с группами крови А и В чаще вызывают кишечные палочки, относящиеся к разным серогруппам. В конце 1980-х стало известно, что люди с группой крови О более чувствительны к возбудителю холеры. Десятки последующих исследований не только подтвердили эту зависимость, но добавили дополнительные детали. Оказывается, что у людей с группами крови А, В и АВ чувствительность к возбудителю также была специфичной для своей группы. Наиболее устойчивыми были люди с группой крови АВ, затем с группой А, а затем — с группой В. Но все они гораздо устойчивее к холере, чем люди с группой крови О. Несмотря на то что люди с группой АВ практически невосприимчивы к этому кишечному заболеванию, я бы все же не рекомендовал им пить воду прямо из луж Калькутты — можно подхватить какую-нибудь другую заразу. Однако было установлено, что микроб *Vibrio cholerae* у таких людей не вызывает даже расстройства желудка.

Пока неизвестно, как именно организм людей с группой крови АВ противостоит этой заразной и смертельно опасной инфекции. Но в данном случае мы видим очень интересный пример естественного отбора. Как известно, в геноме человека все хромосомы представлены парами. Следовательно, у людей с группой крови А два гена АА, у людей с группой крови В — ВВ. Представим себе город, населенный людьми с группами крови А, В и АВ. Предположим, что холера является эндемичным заболеванием для этого города. Ген А лучше противостоит возбудителю холеры, чем ген В. Поэтому дети с генотипом АА будут выживать в большем числе, чем дети с генотипом ВВ. Ген В постепенно ушел бы со сцены, если бы наиболее устойчивыми не были дети с генотипом АВ. Но если даже у отца и матери будет группа крови АВ, только половина детей унаследуют ее, а у остальных детей будет генотип АА или ВВ (последние окажутся наиболее чувствительными к холере). Наиболее удачная комбинация генов не может закрепиться в поколениях.

Теперь представим город, у всех жителей которого генотип АА. В город приехали переселенцы с генотипом ВВ. Если холера не убьет их сразу, то от смешанных браков родятся дети с генотипом АВ — более устойчивые к заболеванию, чем все остальные жители города. Другими словами, преимущество в популяции получают обладатели редкой версии гена. Поэтому ни одна из версий гена не может исчезнуть: чем реже становится ген А или В, тем больше преимуществ получают его обладатели. Пропорции генов в популяции будут колебаться вокруг определенного оптимального значения. Такое явление получило название *частотной селекции*. Наверное, именно с точки зрения частотной селекции проще объяснить генетическое многообразие мира живых организмов.

Хорошо, мы нашли объяснение присутствию в популяции людей генов А и В. Но если ген О однозначно делает людей более чувствительными к холере, почему же эта версия гена не исчезла в ходе эволюции? Ответ может быть связан с влиянием другой страшной болезни — малярии. Люди с группой крови О немного более устойчивы к возбудителю малярии, чем люди с другими группами крови. Есть намеки на то, что и раковые опухоли у них возникают реже. Видимо, этих положительных качеств от обладания геном О было достаточно, чтобы он не исчез в результате естественного отбора, несмотря на повышенную чувствительность к холере у его обладателей. Три версии гена пришли к шаткому балансу пропорций в популяции людей.

Связь между мутациями в генах и чувствительностью к инфекционным заболеваниям впервые была обнаружена в 1940 году аспирантом из Оксфорда кенийского происхождения Антони Аллисоном (Anthony Allison). Он предположил, что распространенность генетического заболевания крови серповидной анемии может быть связана с широким распространением малярии в этих районах. Мутация серповидной анемии, которая ведет к повреждению

красных кровяных телец крови, часто вызывает смертельный исход, если дефектные гены находятся на обеих хромосомах. Одна копия гена не смертельна, хотя также ухудшает физиологические показатели больного. Но зато люди с одной копией дефектного гена совершенно устойчивы к малярии. Аллисон убедился в этом, взяв пробы ДНК у людей, населяющих наиболее маляриеопасные районы Западной Африки. Была установлена четкая закономерность — чем чаще случаются вспышки малярии в данном районе, тем чаще у людей выявляется дефектный ген серповидной анемии. Этот ген также выявлен у афроамериканцев, чьи предки жили в западной Африке. Сегодня им приходится дорогой ценой платить за то, что позволило их предкам выжить под натиском страшной болезни. Другая форма генетически обусловленной анемии — талассемия, встречающаяся в средиземноморских странах и Юго-Восточной Азии, также возникла и закрепились под прессингом возбудителя малярии.

Гемоглобин крови, замена единственной «буквы» в котором ведет к серповидной анемии, оказался далеко не единственным геном, зависимым от малярии. Видимо, этот ярчайший пример — лишь вершина айсберга. Была описана еще дюжина генов, мутации в которых возникли и закрепились при участии в селекции малярийного плазмодия.

Но и малярия не единственна в своем роде. По крайней мере в двух генах мутации были обусловлены повышением устойчивости к туберкулезу, в частности, мутация в гене рецептора витамина D. Эту же мутацию также связывают с предрасположенностью к остеопорозу. «Представляется вполне вероятным, — пишет Адриан Хилл (Adrian Hill) из Оксфордского университета, — что естественный отбор по признаку устойчивости к туберкулезу был причиной массового распространения гена, ведущего к остеопорозу костей» (Gilbert S. C. et al. 1998. Association of malaria parasite population structure, HLA and immunological antagonism. *Science* 279:1173-1177).

Затем были получены сведения, что мутация в гене, ведущая к муковисцидозу, защищает организм от сальмонеллез, в частности — от брюшного тифа. Муковисцидоз — это страшное заболевание, поражающее легкие и кишечник, но возникает оно только в том случае, если на обеих хромосомах 7 будет поврежден ген *CFTR*. Наличие одного дефектного гена не ведет к генетическому заболеванию, но предохраняет от кишечных инфекций, вызываемых бактериями рода *Salmonella*. Дело в том, что эти бактерии распознают на поверхности клеток кишечника белок, кодируемый геном *CFTR*, и используют его для проникновения внутрь клеток. Если половина белков будет повреждена в результате замены «букв» в гене *CFTR*, микробу станет не к чему прицепиться. Брюшной тиф, свирепствуя в средние века и убивая всех людей с нормальной версией важного для человека белка, способствовал закреплению и распространению мутантной версии. Но поскольку два дефектных гена вели к быстрой смерти, частота мутации в популяции людей закрепились на

определенном уровне (Pier. G. B. et al. 1998. *Salmonella typhi* uses *CFTR* to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 393: 79-82).

Примерно у каждого пятого человека на Земле водорастворимый белок группы крови (кодируемый геном А или В) не проникает в слюну и другие тканевые жидкости из-за мутации в другом гене. Эти люди чаще страдают от одних инфекционных заболеваний, таких как менингит, грибковые инфекции и инфекционные воспаления мочевыводящих путей, но зато они более устойчивы к гриппу и другим респираторным вирусам. Куда ни посмотри, причиной генетической вариабельности оказываются инфекционные заболевания (Hill A. V. S. 1996. Genetics of infectious disease resistance. *Current Opinion in Genetics and Development* 6: 348-353).

Страшные эпидемии и моры, косившие наших предков на протяжении сотен тысяч лет, — чума, оспа, корь, тиф, грипп, сифилис, скарлатина и прочие неизлечимые инфекции — оставили след не только в нашей истории, но и нашем геноме. Мутации, которые делали наших предков хоть немного устойчивее к этим инфекциям, закреплялись в результате естественного отбора. Но за невосприимчивость к инфекционным болезням приходилось платить свою цену — от принесения в жертву части популяции, как в случае с серповидной анемией, до неудобств с переливанием крови.

Несмотря на то что тысячи лет инфекционные болезни были бичом человечества, до недавнего времени значение инфекций недооценивалось. Многие болезни, которые принято было связывать с загрязнением среды, вредной профессией или неправильной диетой, теперь рассматриваются как результат хронических инфекционных заболеваний, вызываемых ранее неизвестными бактериями и вирусами. Наиболее ярким примером является история с язвенной болезнью. Многие фармацевтические компании заработали огромные капиталы на разработке и продаже медикаментов, устраняющих симптомы язвы, тогда как для полного излечения достаточно было правильно подобрать антибиотики. Оказалось, что язву вызывает микроорганизм *Helicobacter pylori*. Заражение обычно происходит в детском возрасте и именно инфекция ведет к язве, а не переедание, стрессы и жизненные неудачи. Также много свидетельств о том, что заболевания сердца связаны с инфицированием хламидиями и вирусом герпеса. Выявлены вирусы, ведущие к артритам, и даже такие заболевания, как хроническая депрессия и шизофрения, связывают с активностью редкого нейротропного вируса болезни Борна, который обычно вызывает заболевания у лошадей и кошек. Вероятно, не все эти взаимосвязи подтвердятся будущими исследованиями. Вполне возможно, что больные органы привлекают микробов, и инфекция становится вторичным, а не первичным фактором. И все же, известно, что склонность к заболеваниям сердца также передается по наследству. Возможно, что связь нужно искать не между генами и сердцем, а между мутацией и устойчивостью к определенной инфекции (Ridley

Если в геноме отпечатались свирепствовавшие эпидемии, то по генетическим различиям разных народов можно судить о том, какие именно заболевания были бичом для наших предков. Тот факт, что у американских индейцев преимущественно была группа крови О, может свидетельствовать о том, что первопоселенцы Америки не сталкивались с холерой и другими острыми кишечными заболеваниями, по крайней мере до появления европейцев. Хотя и в Старом Свете холера была не таким уж распространенным заболеванием, не считая эндемичных очагов в долине реки Ганг. Только в 1830 году эпидемия холеры распространилась на всю Европу, Африку и Америку. Наверное, нам следует поискать другое, более убедительное объяснение превалирования группы О у коренного населения Америки, тем более что у предков индейцев, как стало известно в результате изучения древних мумий в Северной Америке, захороненных еще до открытия Америки Колумбом, группа крови была А и В. Создается впечатление, что гены А и В были вытеснены из популяции индейцев каким-то другим фактором, характерным только для американского континента. Вполне возможно, что в роли этого поршня выступил сифилис — болезнь, родиной которой многие ученые считают Америку (дискуссии продолжаются, но явные признаки сифилиса были обнаружены на скелетах индейцев, умерших до 1492 года, тогда как нет ни одного достоверного свидетельства о сифилисе в Европе до этого времени).

Люди с группой крови О немного менее чувствительны к сифилису, чем люди с другими группами крови (Cavalli- Sforza L. L., Cavalli-Sforza F. 1995. *The great human diasporas*. Addison Wesley, Reading, Massachusetts).

Узнав о связи между группой крови и холерой, мы готовы принять еще более удивительные зависимости. Представьте себе, что вы уважаемый профессор. И вот однажды вы попросили своих студентов, юношей и девушек, носить несколько дней тенниски, не пользуясь дезодорантами и духами, а затем принести эти тенниски вам. Наверное, студенты подумали бы, что вы переутомились или шутите над ними. Они бы еще более удивились, если бы вы предложили аудитории понюхать грязную одежду и выбрать ту тенниску, запах у которой в подмышечной области больше всего им понравился. Не пора ли вызывать врача? Но настоящие ученые лишены предрассудков и ложной брезгливости. Именно такой эксперимент провели Клаус Ведеркинд (Claus Wederkind) и Сандра Фюри (Sandra Ftiri). Они обнаружили, что мужчины и женщины больше всего предпочитают (или считают менее противным) запах представителей противоположного пола, которые генетически наиболее далеки от них. Ведеркинд и Фюри обратили внимание на ген *MHC*, лежащий на хромосоме 6. Белок этого гена участвует в определении иммунной системой организма своих и чужих белков. Ген оказался чрезвычайно изменчивым. В опытах на мышах ученые обнаружили, что самка мыши отдает предпочтение

самцам, у которых ген *MHC* максимально отличается от ее собственного гена, о чем она судит по запаху мочи самца. Ведеркинд и Фюри задумались, а не сохранилось ли у людей чутье на альтернативный генотип. Оказалось, что женщинам также больше нравился запах тех мужчин, которые наиболее сильно отличались от них генетически. Только женщины, принимающие противозачаточные таблетки, не могли определить, какой запах им нравится, — известно, что контрацептивы ослабляют обоняние. Ведеркинд и Фюри пришли к выводу: «Нет запаха, одинаково хорошего для всех. Все зависит от того, кто нюхает» (Wederkind C., Ftiri S. 1997. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterogeneity? *Proceedings of the Royal Society of London, Series B* 264: 1471-1479).

Данный эксперимент на мышах интерпретировали обычно в том плане, что предпочтение генетически отдаленного партнера закрепилось генетически, поскольку предупреждает имбридинг — близкородственное скрещивание, ведущее к проявлению рецессивных генетических заболеваний. Но такие предпочтения можно объяснить также в свете наших знаний о группах крови. Как вы помните, наиболее устойчивые к холере дети появлялись в семьях, где у одного из родителей был генотип AA, а у другого — BB. Подобная параллельная эволюция характерна и для многих других пар генов, в том числе и для гена *MHC*, который является ключевой фигурой в развитии устойчивости ко многим заболеваниям. В таком случае сочетание в геноме разных вариантов гена, обеспечивающих устойчивость к максимально широкому спектру инфекционных заболеваний, вполне объясняет эволюционно закрепленное стремление друг к другу партнеров с разными генотипами.

Когда мы говорим о геноме, не следует представлять его как картину, в которой отражается только наша история. Геном продолжает изменяться. Различные версии генов достигают своего пика и теряют популярность, что происходит часто в результате смены прессинга со стороны одних заболеваний в пользу других. О, это достойное сожаления стремление человека к стабильности и вера в уравновешенность всего, что нас окружает! Но геном невозможно остановить в его развитии. Когда-то экологи также верили в постоянство климата и стабильность биосферы: дуб — дерево Англии, пихта — дерево Норвегии. История показала, что все меняется, и значительно быстрее, чем мы того ожидаем. Оказалось, что экология, как и генетика, не находятся в статичном состоянии. Напротив, постоянные изменения являются характерной их чертой.

Первым, кто осознал в полной мере естественное непостоянство генома человека, был Халдане (J. B. S. Haldane), который пытался разгадать причину варьирования генов в популяции. Еще в 1949 году он предположил, что стабильная изменчивость генов человека может быть результатом селективного давления со стороны паразитов. Теорию развил индийский коллега Халдана — Суреш Джаякар (Suresh Jayakar). В 1970 году он доказал, что гены в популяции

людей находятся в постоянном циркулярном развитии, когда доминирующие болезни ведут к селекции генов, ослабляющих влияние данной болезни, но открывающих двери другим заболеваниям. И так цикл за циклом до бесконечности. В 1980 году австралиец Роберт Мэй (Robert May) показал, что даже в простой искусственной системе «хозяин-паразит» не наступает равновесия. Численности паразита и организма-хозяина постоянно волнообразно изменяются. Мэй стал одним из родоначальников теории хаоса. И наконец, англичанин Уильям Хамильтон (William Hamilton) описал генетическую эволюцию с помощью стройной математической формулы, в основе которой лежит постоянное соревнование между паразитами и их хозяевами, что ведет, по словам Хамильтона, к «вечному движению множества генов» (Hamilton W. D. 1990. Memes of Haldane and Jayakar in a theory of sex. *Journal of Genetics* 69: 17-32).

В 70-х годах прошлого века, так же, как это случилось в физике на полстолетия раньше, мир определенности, стабильности и детерминизма в биологии рухнул, уступив место новым теориям динамики, развития и неопределенности. Геном, который удалось вскрыть и прочитать нашему поколению, — это всего лишь снимок вечно изменяющегося документа, у которого никогда не будет последнего издания.

Хромосома 10

Стрессы

В геноме, как в летописи, записана история опустошающих эпидемий, сквозь которые пришлось пройти нашим предкам. Смертельная битва с малярией, дизентерией и прочими напастями запечатлелась в мозаике сложных комбинаций различных вариантов генов. Успех противостояния человека инфекции запрограммирован как в его геноме, так и в геноме паразита. Когда малярийный плазмодий попадает в кровь человека, организм отправляет на схватку свою команду генов, то же делает и плазмодий. Если его нападающие лучше наших защитников, микроб побеждает. Никаких замен в ходе матча не предусмотрено.

Но в наши дни все не так страшно, не правда ли? Генетический барьер — это последний рубеж обороны организма. Противомоскитные сетки, осушение болот, лекарства и инсектициды спасают людей от заражения малярией. Разнообразное питание, хороший сон, уверенность в завтрашнем дне укрепляют иммунную систему организма и гарантируют бесславный конец микробам еще до того, как они вызовут болезнь. В предыдущих главах я немного увлекся описанием эгоизма и самодостаточности генов. Но при всем эгоизме генов их успех напрямую зависит от успеха организма, т.е. от успешного взаимодействия всех генов. Пора нам от индивидуальных генов вновь вернуться к целому организму. Пришло время познакомиться с наиболее социальными генами, чья

работа состоит в интеграции множества отдельных функций организма. Именно эти гены лежат в основе нашего дуалистического представления о себе как о единстве сознания и тела. Мозг, тело и геном сплелись друг с другом в хороводе. Мозг точно так же контролируется телом и геномом, как и они находятся под контролем мозга. Именно поэтому идеи генетического детерминизма оказались ложными. Включение генов в работу и их выключение зависит не только от их собственных эгоистичных устремлений, но и от команд, поступающих от организма и от мозга.

Холестерин — слово, наводящее ужас на современного обывателя. Это причина сердечно-сосудистых заболеваний. Вы получаете его вместе с жирной пищей и умираете. Нет большего заблуждения, чем холестерин в роли яда. Холестерин необходим организму. Он является центральным ингредиентом системы нейрогуморальных процессов, обеспечивающих единство организма. Холестерин — это небольшое химическое соединение, растворимое в жирах, но не в воде. Холестерин синтезируется главным образом из углеводов, и он необходим организму, поскольку является предшественником по крайней мере пяти важных гормонов, отличающихся по своему действию: прогестерона, альдостерона, кортизола, тестостерона и эстрадиола. Все они объединяются в одну группу гормонов — стероидов. Между этими гормонами и генами организовано удивительное по своей сложности и важности сотрудничество.

Стероиды синтезировались и использовались в живых организмах еще до того, как произошел их раздел на животные, растения и грибы. Стероид — гормон, управляющий линькой насекомых. Стероидом является жизненно необходимый нам с вами витамин D. С помощью одних синтетических (или анаболических) стероидов можно снять воспалительные процессы, а другие стероиды заставляют расти мышцы атлетов. Стероид, выделенный из растений, настолько похож на человеческий гормон, что может использоваться в качестве контрацептива. Есть стероиды, являющиеся побочными продуктами на химических заводах и загрязняющие сточные воды. Они становятся причиной половой недоразвитости у самцов рыб и негативно влияют на сперматогенез у людей.

На хромосоме 10 находится ген под названием CYP_{17} . Его продукт катализирует реакции превращения холестерина в кортизол, тестостерон и эстрадиол. Без данного белка все эти ветви биосинтеза блокируются, и холестерин превращается только в два других гормона: прогестерон и корти-костерон. У людей с мутациями в обеих копиях этого гена не синтезируются половые гормоны, в результате чего не происходит половое созревание. Юноши с таким генетическим дефектом выглядят как девушки.

Оставим пока половые гормоны и рассмотрим третий важный гормон, для

синтеза которого необходим ген CYP_n — кортизол. Кортизол используется абсолютно во всех тканях организма, обеспечивая единство тела и сознания и оказывая влияние как на внутренние органы, так и на структуру мозга. Кортизол влияет на иммунную систему, обостряет слух, обоняние и зрение и управляет множеством других функций организма. Если в крови человека повышается содержание кортизола, то о таком человеке говорят, что он в состоянии стресса. Кортизол и стресс — это синонимы.

Стресс порождается внешними факторами: несданным экзаменом, утратой близких, страхом, внушаемым средствами массовой информации, или изнурительным трудом. Краткосрочные стрессы немедленно повышают в крови содержание адреналина и норадреналина — гормонов, которые заставляют сердце биться чаще и порождают ощущение холода в конечностях. Эти гормоны подготавливают организм к незамедлительной схватке или бегству. Длительные стрессы запускают другую биохимическую реакцию, которая более медленно, но надолго повышает в крови содержание кортизола. Наиболее непонятный эффект кортизола состоит в том, что он подавляет иммунную систему. Давно замечено, что люди, готовящиеся к важному экзамену или испытывающие длительный страх по другим причинам, легче подхватывают простудные заболевания или другие инфекции. От кортизола больше всего страдают лимфоциты — белые клетки крови, защищающие нас от микробов.

Работа кортизола состоит в том, что он запускает считывание информации с определенных генов. Повлиять он может лишь на те клетки, на поверхности которых есть специальные рецепторы, чувствительные к кортизолу. Число рецепторов на поверхности клетки, в свою очередь, может зависеть от других факторов. Гены, которые «включает» кортизон, используются главным образом для «включения» других генов внутри клетки, а те запускают следующие гены. Поэтому, чтобы понять влияние и побочные эффекты кортизола, нужно проследить работу и взаимодействие сотен генов и их продуктов. Но и кортизол синтезировался в коре надпочечников только потому, что были включены гены, необходимые для его синтеза из холестерина, в том числе и ген CYP_{17} . Одним щелчком запускается сложный лавиноподобный процесс. Только перечисление всех продуктов реакций, контролируемых кортизолом, и генов, от которых зависит его синтез, доведет любого до иступления. Достаточно сказать, что для синтеза кортизола и выработки правильной реакции на него в организме необходима согласованная работа сотен генов, многие из которых «включают» друг друга по цепочке. Нам следует запомнить, что роль многих генов организма состоит в том, чтобы регулировать работу других генов.

Я обещал не нагружать вас длинными цепочками взаимоотношений генов, но лишь в качестве примера рассмотрим, как кортизол действует на лимфоциты крови. Кортизол включает в этих клетках экспрессию гена TCF , который тоже

лежит на хромосоме 10. В результате по прописи гена *TCF* синтезируется его собственный белок, подавляющий экспрессию другого гена, ответственного за синтез интерлейкина-2. Интерлейкин-2 — это белок, активизирующий лейкоцит для поиска микробов. Таким образом, по цепочке взаимосвязанных реакций кортизол делает нас менее защищенными в отношении инфекций.

Я хочу поставить перед вами вопрос: кто управляет всеми этими процессами? Кто делает первый щелчок? Кто решает, что настало время запустить в кровь немного кортизола? Вы можете предположить, что в основе всех процессов в организме лежат гены, в том числе в основе дифференциации клеток на ткани за счет включения одних генов и выключения других. Но в этом рассуждении есть одно логическое противоречие: не гены создают стресс. Смерть любимого человека или несданный экзамен не могут непосредственно повлиять на гены. Эта информация поступает к нам через мозг.

Следовательно, управляет всем мозг. Гипоталамус дает команду гипофизу на синтез одного гормона, который дает команду надпочечникам на синтез кортизола. Гипоталамус, находящийся в середине мозга, получает команды от коры головного мозга, воспринимающей и анализирующей информацию из окружающего мира.

Но это не может быть ответом на вопрос, поскольку мозг является частью тела. Гипоталамус: стимулирует гипофиз, а гипофиз — надпочечники не из-за того, что мозг так решил. С точки зрения мозга нет никакого смысла из-за приближающегося важного экзамена делать вас чувствительнее к инфекциям. Такая закономерность сложилась в ходе эволюции и естественного отбора (о естественных причинах такой взаимосвязи я расскажу ниже в этой главе). В любом случае повышение содержания кортизола в крови происходит вне контроля нашего сознания. Точнее будет сказать, что это приближающийся экзамен запустил реакцию, а не мозг. И если причиной всему экзамен, то винить нужно общественные отношения. Но общественные отношения, это отношения между людьми, что опять возвращает нас к брэнному телу. Кроме того, люди по-разному реагируют на стрессы. Если одних пугает экзамен, то другие не придают данному событию особого значения. В чем же состоят отличия между такими людьми? Где-то в цепи реакций синтеза, управления и чувствительности к кортизолу людей, склонных к стрессам, находятся гены, немного отличающиеся от генов тех, кто ко всему относится философски. Но как появилась и почему закрепились данная генетическая изменчивость?

Мы сделали круг от генов к телу, от тела к мозгу, от мозга к обществу, а от общества — обратно к генам, чтобы понять, что у этой цепи нет начала и конца. Человеку труднее всего постичь самоорганизующиеся и самозависимые системы, над которыми нет «начальника». Примером такой системы может быть экономика. То, что экономика работает лучше, если ею кто-то управляет, —

полная иллюзия. Как только кто-то начинает решать, где, кому, когда и сколько производить, происходит крах экономики. Так было уже много раз и не только в бывшем Советском Союзе. Хотя в Римской империи, хоть в Европейском Союзе, попытки чиновников наилучшим образом организовать экономическую жизнь государства приводили к разрушению того, что складывалось в результате хаотического спроса и предложения. Экономика процветает, только когда она децентрализована.

То же самое и живой организм. Нельзя представить человека как тело, управляемое мозгом с помощью гормонов. Неверным будет представление, что человек — это тело, включающее и выключающее гены гормонов, и так же ложно представление, будто гены управляют телом и мозгом. Это замкнутый, децентрализованный и взаимозависимый процесс.

Дискуссии психологов старой школы обычно сводились к спорам вокруг ложной идеи единоначалия. Аргументы «за» и «против» в отношении «генетического детерминизма» заключались в том, что одни ставили организм над геномом, а другие — наоборот. Но даже если предположить, что организм использует свой геном, включая и выключая гены по мере надобности, мотивацией такой регуляции, как мы видели это ранее, зачастую выступают сигналы от мозга, а точнее, от сознания и умственной оценки явных или мнимых событий в окружающем мире. Уровень кортизола может повыситься даже оттого, что вы просто подумаете о каком-то неприятном событии, которое было в вашей жизни или только может произойти. Теперь уже споры перешли на новый уровень: одни психологи считали такие расстройства психики, как синдром хронической усталости, следствием внешних стрессов; другие рассматривали эти расстройства как следствия органических повреждений мозга. Вновь вопрос первоисточника выходил на первый план, мешая увидеть в человеке и окружающей среде взаимозависимую систему. Если мозг в ответ на внешние стрессы повышает в крови уровень кортизола, что, в свою очередь, ведет к снижению иммунитета, то в организме могут проснуться спящие вирусные инфекции, которые и приведут к органическим повреждениям мозга, в результате чего человек станет острее реагировать на стрессы.

Постепенное осознание взаимосвязей между окружающим миром, мозгом, организмом и геномом привело к рождению новой науки — психонейроиммунологии, ростки которой с трудом пробиваются сквозь консерватизм врачей и мракобесие знахарей, слишком уж вольно использующих новые научные концепции для объяснения своего «Божьего дара». Но факты влияния стрессов на организм продолжали накапливаться в многочисленных публикациях. Хронически несчастные матери-одиночки чаще болеют вирусными респираторными заболеваниями, хотя те же вирусы выделяются и у их счастливых и здоровых соседей. Пессимистично настроенные люди чаще страдают от герпесного поражения генитальных органов по сравнению с

оптимистами. Новобранцы военной академии Уэст-Пойнт (West-Point Military Academy) чаще заболевают мононуклеозом, а болезнь особенно остро протекает у тех курсантов, которые в большей степени были подавлены сменой образа жизни. У людей, которые ухаживают за тяжелобольными, например за родственниками с синдромом Альцгеймера, в крови уменьшается содержание Т-лимфоцитов, необходимых для противодействия инфекциям. У людей, проживавших вблизи атомной станции на Три-Майл Айленд (Three Mile Island) через три года после аварии вырос процент смертности от рака. Но это было не следствием облучения (которого удалось избежать), а результатом стресса от ожидания облучения, в результате чего в крови хронически повысился уровень кортизола, а способность организма распознавать и уничтожать раковые клетки заметно снизилась. Люди, похоронившие супруга или супругу, в течение нескольких недель становятся более восприимчивыми к инфекциям. К вирусным инфекциям становятся также чувствительными дети в течение нескольких недель после развода их родителей. Частота простудных заболеваний напрямую зависит от количества стрессов, которые человек перенес не только в последнее время, но и на протяжении всей жизни. Не думайте, что все эти данные — результат подтасовок социологов для написания собственных диссертаций. Убедительные свидетельства в поддержку теории взаимосвязи стрессов и иммунной системы были получены экспериментально на крысах (Martin P. 1997. *The sickening mind: brain, immunity and disease*. Harper Collins, London).

В том, что мы с трудом принимаем тот факт, что мозг и тело взаимно влияют друг на друга, не находясь в подчинении один другому, часто винят старого бедного Рене Декарта (Rene Descartes) и его философию дуализма, которая господствовала на протяжении столетий над умами западных мыслителей. Но вряд ли его можно винить за наши ошибки. В конце концов, ошибка состоит не столько в идее дуализма — попытке отделить мысль от тела, сколько в общей тенденции человеческого мышления, направленного на поиск первопричины. Мы инстинктивно принимаем, что биохимические процессы внутри нас — это причина, а наше настроение и поведение — следствие. А поскольку метаболизмом управляют гены, то первопричиной автоматически становятся они. Последние открытия в генетике вроде бы подтверждают тот факт, что гены управляют нашим поведением. Готовность ученых принять генетический детерминизм стала не столько результатом успехов сторонников этой теории, сколько результатом ярких неудач их шумных и крикливых оппонентов. Неумело аргументируя свои доводы, отказываясь признавать очевидные факты влияния генетических мутаций на поведение человека и опираясь на устаревшие концепции классических психологов, они только укрепляют позиции тех, кому милы идеи фатализма и генетической предопределенности. Вывод о том, что раз гены вовлечены во все сферы нашей жизни, то именно они стоят на вершине пирамиды, напрашивается сам собой. Но сторонники детерминизма и подчиненности поведения генетике забывают о том, что гены, чтобы они начали работать, кто-то должен «включить». Не меньше, чем мы зависим от того, какие

гены нам достались по наследству, так же и наши гены зависят от нас. Если наша жизнь — это взлеты и падения, или если нам досталась нервная работа, или если нашу душу наполняет страх, то в ответ на эти стрессы организм включает и заставляет работать определенные гены, используя кортизол как кнут. И напротив, чтобы активизировать «центр счастья» в вашем мозгу, достаточно просто улыбнуться. Улыбка, даже без причин для радости, запускает каскад других реакций в организме, которые снимают ощущение стресса. Получается, что, даже контролируя мимику, мы можем управлять генами в не меньшей степени, чем они управляют нами.

Интересные данные о том, как поведение может управлять генами, были получены в опытах над обезьянами. К счастью эволюционистов, природа — чрезвычайно бережливый мастер, и те механизмы борьбы со стрессами, которые она изобрела когда-то, остаются неизменными миллионы лет. Вспомните также, что наш геном на 98% совпадает с геномом шимпанзе и на 94% — с геномом бабуинов. Поэтому мы можем быть уверены, что те же гормоны, которые работают у нас с вами, точно так же работают у обезьян и включают в работу те же самые гены. Итак, ученые занялись изучением содержания кортизола в крови бабуинов. Наблюдения велись над стаей обезьян в Восточной Африке. Когда молодой самец присоединяется к стае обезьян (в определенном возрасте самцы бабуинов уходят из своих стай и ищут себе новую семью), он ведет себя крайне агрессивно по отношению к другим самцам, завоевывая для себя определенную иерархическую нишу в обезьяньем обществе. В результате содержание кортизола в крови постепенно нарастает как у него, так и у его соперников. По мере повышения концентрации кортизола и тестостерона в крови число лимфоцитов снижается. Иммунная система бабуина первой оказалось под ударом его агрессивного поведения. В это же время в сосудах появляется и начинает накапливаться холестерин, связанный с высокомолекулярными липопротеинами — типичная картина, предшествующая острой коронарной недостаточности. Из-за своего характера, а точнее сказать, из-за выбранного поведения по отношению к другим членам стаи, бабуин подвергает себя повышенной опасности заразиться инфекционной болезнью или умереть от сердечного приступа (Becker J. B. et al. 1992. *Behavioral endocrinology*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts).

Среди обезьян в зоопарках наиболее склонны к сердечнососудистым заболеваниям те обезьяны, которые находятся внизу иерархической лестницы. Попираемые своими более удачливыми соплеменниками, они испытывают постоянный стресс. В их крови много кортизола, в мозгу недостает гормона счастья серотонина, и иммунная система угнетена, а в коронарных артериях накапливаются нерастворимые холестериновые бляшки. Хотя чем вызывается отложение холестерина на стенках сосудов, до сих пор не ясно. Сейчас многие ученые полагают, что причиной появления бляшек на стенках сосудов является хроническое инфицирование сосудов хламидиями и вирусом герпеса. Инфекционная природа этих процессов была показана на обезьянах. Таким

образом, влияние стрессов на сердечно-сосудистые заболевания может быть опосредовано ослаблением иммунитета.

Организм человека ничем не отличается от организма обезьян. Примерно в то же время, когда была установлена связь между склонностью к сердечно-сосудистым заболеваниям у обезьян и их местом в иерархии племени, были опубликованы весьма интересные медицинские данные о здоровье людей. Изучались медицинские карточки 17 000 госслужащих правительственных учреждений Уайт-хол-ла (Whitehall— деловой центр Лондона— *примеч. ред.*). Оказалось, что чем более низкую ячейку в табели о рангах занимает чиновник, тем чаще он страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями. Социальный статус чиновника гораздо в большей степени влиял на вероятность развития проблем с сердцем и сосудами, чем вес, курение и артериальное давление. Риск заболевания в определенном возрасте был выше в четыре раза у низкооплачиваемого курьера или рядового клерка по сравнению с заведомом или начальником департамента, даже если этот секретарь был тучным и курящим гипертоником. Если покопаться в архивах, то точно такие же данные были опубликованы еще в 1960-х годах по результатам медицинского обследования миллионов служащих телефонной компании Bell (Marmot et al. 1991. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet* 337: 1387-1393).

В последние годы появились новые убедительные подтверждения того, что коронарная недостаточность и атеросклероз часто связаны с хроническим инфицированием сосудов бактерией Chlamydia pneumoniae. Этот паразит вызывает 10% воспалений легких и острых бронхитов. Теперь стало ясно, что скрытый хронический хламидиоз не менее опасен (Lee Ann Campbell, Cho-chou Kuo. 2006. Is there a link between Chlamydia and heart disease? In Logan N. A. et al. (eds) Prokaryotic diversity: mechanisms and significance. 5GM symposium 66. Cambridge University Press, Cambridge).

Задумайтесь на минутку о приведенных фактах. В них опровергается все, что вы знали до сих пор о сердечно-сосудистых заболеваниях. Холестерин с роли главного убийцы был низведен до массовой (высокое содержание холестерина в крови повышает фактор риска, но лишь для тех, у кого есть врожденная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, при этом влияние диеты на содержание холестерина в крови весьма ограничено). Жирная пища, курение, высокое кровяное давление, на что обязательно вам укажут медработники, — все это, конечно, важно, но влияние этих факторов вторично; основная причина — психологическая и материальная неудовлетворенность своим местом в обществе. Именно неудовлетворенность подчиненного в большей мере ведет к преждевременной смерти, чем тяжелая, нервная и полная других стрессов работа начальника. Невероятно, но болезни сердца зависят от зарплаты. Куда катится мир?

Между опытами над обезьянами и наблюдениями над людьми проявился неожиданный параллелизм. Чем ниже на иерархической лестнице находится обезьяна, тем в большей степени ее здоровье отдано на волю судьбы. Так же и в обществе людей — уровень кортизола в крови зависит не от того, насколько тяжело вы работаете, а от того, как вы оцениваете себя по отношению к другим людям. Эту зависимость можно проверить экспериментально. Если двум группам людей дать одно и то же задание, но одной группе позволить работать самостоятельно, а другую постоянно контролировать на каждом шаге, то содержание гормонов стресса, частота биения сердца и кровяное давление у второй группы в среднем будут заметно выше, чем у первой.

Роль стрессов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний еще раз подтвердилась совсем недавно, когда в Англии прошла волна приватизации муниципальных служб. Госслужащие в Англии привыкли, что их рабочим местам ничто не угрожает. Когда еще только ходили слухи о приватизации, в опросных листах социологических служб на вопрос «Бойтесь ли вы потерять работу?» большинство госслужащих отвечали, что не рассматривают эту угрозу всерьез. Они были убеждены в том, что в крайнем случае дело закончится переводом из одного департамента в другой. Но к 1995 году каждый третий служащий уже знал, что значит остаться без работы. Уверенности в завтрашнем дне уже не чувствовал никто. Не удивительно, что такие условия привели к стрессам, а за стрессами последовали сердечнососудистые заболевания. Рост числа инфарктов среди госслужащих невозможно было объяснить ни сменой диеты, ни курением, ни злоупотреблением алкоголем — ничем другим, кроме хронического стресса.

Версия о том, что заболевания сердца являются следствием утраты контроля над ситуацией, объясняет спора-)а,ический характер возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Становится понятным, почему большие начальники, изнурявшие себя всю жизнь ненормированной работой, сваливаются с инфарктом вскоре после того, как выходят на пенсию, когда, казалось бы, жизнь стала простой и спокойной. От руководящей работы бывший начальник переходит к второстепенным домашним заботам — выгуливание собаки, мытье посуды в доме, где хозяйством и им самим теперь управляет супруга. Этим же объясняется явление «отложенного заболевания», когда сердечный приступ случается не во время праздничного торжества или важного экзамена, требующего от человека самоконтроля и внимания, а когда уже все прошло и контроль утрачен. Также становится понятным, почему безработица и очереди за социальным пособием — это путь на больничную койку. Ни один вожак обезьяньей стаи не преуспел так в контроле за субординацией своих подчиненных, как преуспели социальные работники в демонстрации своего превосходства над теми, кто обращается к ним за помощью. Этот же эффект потери контроля объясняет феномен, что в современных зданиях, где окна можно только приоткрыть или они не открываются совсем, люди часто чувствуют себя

хуже и подавленное, чем в старых зданиях, где человек может открыть окно так, как ему заблагорассудится.

После приведенных фактов я хочу еще раз повторить свою мысль о том, что насколько наш образ жизни зависит от врожденных биологических особенностей организма, настолько и организм зависит от наших осознанных решений и места в обществе.

Другие стероидные гормоны ведут себя так же, как кортизол. Уровень тестостерона коррелирует с агрессивностью. Но что от чего зависит: агрессивность от уровня тестостерона или наоборот? Наше материалистическое сознание подсказывает, что тестостерон должен управлять агрессией. Но, как обнаружилось в опытах с бабуинами, зависимость противоположная. Агрессивное поведение предшествует повышению содержания тестостерона в крови.

Мысль управляет телом, а тело управляет геномом (Sapolsky R. M. 1997. *The trouble with testosterone and other essays on the biology of the human predicament*. Touchstone Press, New York).

Тестостерон так же подавляет иммунную систему, как и кортизол. Это объясняет, почему у многих видов самцы больше подвержены заболеваниям и умирают раньше, чем самки. Угнетение иммунитета тестостероном делает организм более чувствительным не только к микроорганизмам, но и к крупным паразитам. Наблюдения проводились над оводами — паразитическими мухами, откладывающими яйца под кожу оленям и крупному рогатому скоту. Личинки мух затем развиваются под кожей, образуя свищи на теле животных, пока не закончится их цикл развития и они снова не превратятся в мух. Северные олени в Норвегии особенно сильно страдают от этих паразитов, но, как показали исследования, оводы поражают самцов значительно чаще, чем самок. В среднем в двухлетнем возрасте на самцах выявляется втрое больше свищей с личинками оводов, чем на самках, тогда как кастрированные олени поражаются не чаще самок. Сходные распределения частот поражений были выявлены для самых разных паразитов, включая одноклеточного возбудителя болезни Шагаса. По некоторым данным в хронической форме этой болезнью страдал Чарльз Дарвин. Заразиться этой болезнью Дарвин мог во время своего путешествия по Чили, по местам, где обитают клещи — переносчики этой протозойной инфекции. Симптомы, от которых потом долго лечился Дарвин в Европе, очень напоминают картину хронической формы этого заболевания. Если бы Дарвин был женщиной, ему бы не пришлось так страдать (Folstad I., Karter A. J. 1992. Parasites, bright males and the immunocompetence handicap. *American Naturalist* 139: 603-622).

Мы неспроста вспомнили Дарвина, ведь это его теория проливает свет на назначение стероидных гормонов. Биологический смысл явления угнетения

иммунной системы тестостероном объясняется теорией полового отбора — разновидностью естественного отбора. В своей второй книге об эволюции, «Происхождение человека», Дарвин пишет, что точно так же, как селекционер выводит разновидности голубей, тщательно отбирая пары для скрещивания, самки продвигают эволюцию вида, выбирая партнера по спариванию. На протяжении многих поколений, отдавая предпочтение самцам с определенными характеристиками, самки изменяют формы тела, размеры, цвет и брачную песню самцов своего вида. Именно так Дарвин объясняет появление яркого длинного хвоста у павлина, о чем мы уже говорили с вами в главе, посвященной половым хромосомам X и Y. Через 100 лет, в 70-х и 80-х годах прошлого века, в серии экспериментальных и теоретических работ удалось подтвердить версию Дарвина о том, что появление ярких хвостов и оперения, оленьих рогов, а также соловьиные трели и размеры самцов — результат активного или пассивного выбора самок.

Но почему? Какое преимущество для самки дает длинный хвост самца или его зычный голос? Две основные теории обсуждаются в дискуссиях. Во-первых, предполагается, что следование самок общим тенденциям вида в выборе самцов способствует продолжению рода. Если самка выберет в партнеры «непривлекательного» самца, то ее сыновья также будут непривлекательными для других самок, следовательно, у них родится меньше детей, чем могло бы быть. Другая гипотеза, на которой я предлагаю остановиться в этой главе, состоит в том, что яркие внешние признаки самца могут свидетельствовать о высоком качестве его генов. В частности, это может говорить о высокой устойчивости организма самца к инфекциям и паразитам, превалирующим в районе обитания вида. Самец как бы говорит всем, кто способен его услышать: «посмотрите какой я сильный, я способен отрастить длинный хвост или громко петь, потому что я нечувствителен к малярии или к глистам». И тот факт, что тестостерон подавляет иммунитет и делает самца более чувствительным ко всем болезням, как раз и делает заявление самца правдивым. Не будь он таким здоровым, он давно бы уже умер от инфекций. Недаром все вторичные половые признаки, включая ветвистые рога, длинные хвосты, яркое оперение и громкую брачную песню, напрямую связаны с уровнем тестостерона в крови. Если самцу удалось так накачать себя тестостероном, что он выглядит ярче и привлекательнее других, и при этом еще не умер ни от какой инфекции, то он действительно обладает удивительно полезным генотипом, заслуживающим передачи следующим поколениям. Получается так, что иммунная система как бы маскирует все преимущества и недостатки генома. Тестостерон снимает это препятствие и позволяет самке заглянуть прямо в геном (Zuk M. 1992. The role of parasites in sexual selection: current evidence and future directions. *Advances in the Study of Behaviour* 2V. 39-68).

Такая версия полового отбора называется «теорией иммунокомпетентной уязвимости». В соответствии с этой теорией эффект угнетения тестостероном

иммунной системы — не случайность, а закономерность. Самец не может стать привлекательным для самок, не заплатив за это повышенной уязвимостью своей иммунной системы. Казалось бы, что самец, способный «отрастить хвост» без ущерба для своего иммунитета, смог бы оставить больше потомства и победить в эволюционном соревновании других самцов. Но это не так. Слабый самец «с большими рогами» передаст следующим поколениям «слабые» гены, которые приведут его род к вымиранию.

И все же что-то есть непонятное и необъяснимое в этой теории и в ее неотвратимости. Почему тело должно быть устроено так, что стероидные гормоны обязательно подавляют иммунитет? Это значит, что как только вам в жизни перестает улыбаться удача, ваш собственный организм спешит поставить подножку и ударить в спину, ослабляя иммунитет и делая вас восприимчивее к инфекциям, онкологии и сердечно-сосудистым заболеваниям. И как только самец животного вступит в бой с конкурентом за самку или постарается впечатлить ее своим внешним видом, так и тут тестостерон уже подтачивает его силы и сокращает жизнь. Почему?

Многие ученые задумывались над этой загадкой, но однозначного ответа до сих пор нет. Поль Мартин (Paul Martin) в своей книге по психонейроиммунологии *The sickening mind* (Больное воображение) обсуждает два возможных объяснения этого феномена, но сам же опровергает оба предположения. Первая гипотеза состоит в том, что связь между стрессом, стероидными гормонами и иммунитетом ложная. Угнетение иммунитета происходит совсем по другим косвенным причинам. Мартин отмечает, что это объяснение феномена, отмеченного с высоким постоянством у многих организмов, крайне неудовлетворительно. В сложной взаимосвязанной системе, каковой является живой организм, очень редко встречаются «случайные» явления. Если бы угнетение организма было просто досадной случайностью, этот вредный побочный эффект уже давно был бы устранен в ходе эволюции.

Другое объяснение состоит в том, что угнетение иммунитета происходит не из-за гормонов, а потому, что организм не справляется со стрессом. Существует гипотеза, что в жизни наших предков не было таких сильных и постоянных стрессов, как в наши дни, и организм просто не готов к ним. Но ведь бабуины и павлины живут в той же среде обитания, что и их предки. Тем не менее у них, как, впрочем, и у всех других организмов, увеличение стероидов в крови закономерно ведет к ослаблению иммунитета.

В своих выводах Мартин приходит к заключению, что проблема взаимосвязи стресса и иммунитета чрезвычайно сложна и еще требует глубокого изучения. Я тоже не смогу дать вам ответ на этот вопрос. Возможно, верна гипотеза Майкла Дэвиса (Michael Davies), состоящая в том, что депрессия нужна была для сбережения энергии в условиях недостатка пищи — один из наиболее обычных

стрессовых факторов для всех организмов. Возможно также, что иммунодепрессивный эффект кортизола вызван тем, что по химическому составу он очень близок к тестостерону. А пагубное влияние тестостерона на организм самцов может быть результатом проделок «женских» генов, которые помогают самкам подобрать лучшего партнера. Другими словами, данный феномен мог появиться в результате полового антагонизма, о котором мы говорили в главе 7, когда рассматривали хромосомы X и Y. Пока ученые в растерянности, вы можете сами выбрать то объяснение, которое вам больше нравится.

Хромосома 11

Индивидуальность

Мы легко можем отличать расы людей по многим признакам: цвету кожи, разрезу глаз, форме волос, — и в то же время каждый человек индивидуален и неповторим. Каким-то удивительным образом общность и индивидуальность людей сплелись вместе в одном геноме. Мы все подвержены стрессам, и под влиянием стрессов у нас всех повышается содержание кортизола в крови, который совершенно одинаково угнетает иммунную систему. Совершенно одинаково в клетках наших организмов включаются и выключаются гены в ответ на внешние стимулы. Но при этом все мы разные. Одни флегматики — другие непоседы. Одни пугливы — другим нужен риск. Одни инициативны — другие застенчивы. Одни молчаливы — другие говорливы. Мы называем эти особенности индивидуальными отличиями. Этот термин подразумевает нечто большее, чем просто черты характера, — это врожденные индивидуальные элементы характера.

Чтобы разобраться в генах индивидуальности, оставим гормоны и перейдем к химическим соединениям головного мозга, хотя различия между этими соединениями и гормонами весьма относительны. На коротком плече хромосомы 11 находится ген D_4DR , который кодирует рецептор дофамина — особого белка, синтезируемого в некоторых отделах головного мозга. Этот белок встраивается в мембрану нервной клетки в том месте, где она соприкасается с другой нервной клеткой (синапс). Назначение белка состоит в том, чтобы уловить маленькую молекулу дофамина,

которую одна нервная клетка посылает другой. Дофамин — это нейромедиатор. Нейромедиаторы выделяются в синапсах возбужденной нервной клеткой, чтобы передать возбуждение смежной нервной клетке. Как только молекулы нейромедиатора присоединятся к соответствующим рецепторам, клетка генерирует электрический импульс, который проходит по клеточной мембране к следующему синапсу, где под действием импульса начинается впрыскивание нейромедиаторов в межсинаптическое пространство. Так работает наш мозг: электрический сигнал генерирует химический сигнал, который

трансформируется в новый электрический сигнал. Благодаря тому что в организме используется около полусотни разных химических медиаторов, нацеленных на разные рецепторы, нервная клетка может работать в многоканальном режиме, обеспечивая информационную связь между разными процессами. Хотя аналогия между мозгом и компьютером весьма поверхностна, принципы передачи информации вполне сопоставимы. Каждая нервная клетка снабжена сверхчувствительными химическими переключателями, с помощью которых происходит перераспределение электрических сигналов.

Активная экспрессия в нервной клетке гена D_4DR свидетельствует о том, что этот нейрон принадлежит к одному из дофамин-зависимых каналов головного мозга. Эти каналы участвуют во многих процессах, в частности контролируют ток крови по головному мозгу. Недостаток дофамина делает людей заторможенными и безынициативными. В острой форме недостаток дофамина вызывает болезнь Паркинсона. Мышь с поврежденным геном дофамина умирает от голода в полной неподвижности. Но если ей в мозг ввести шприцом химический аналог дофамина, на какое-то время к ней возвратится жизненная активность. Избыток дофамина в мозгу, наоборот, делает мышь крайне любознательной и безрассудной. Многие наркотические вещества оказывают стимулирующий эффект на синтез дофамина, а стабильно высокое содержание дофамина в мозгу ведет к

шизофрении и галлюцинациям. В опытах на мышах было показано, что кокаин сильно повышает содержание дофамина в области мозга, называемой центром удовольствия (*nucleus acumbens*). У мышей наступала такая сильная зависимость от кокаина, что они отказывались от еды ради очередной дозы. Точно так же и крысы, у которых в мозгу электроды были подведены к «центру удовольствия», непрерывно давили на рычаг, посылающий импульсы в мозг, забывая о еде. Но если им в мозг вводили химический ингибитор дофамина, они быстро теряли интерес к «рычагу удовольствия».

Другими словами, дофамин выступает в роли стимулятора мозга. Если мало дофамина, человек теряет инициативу и внутреннюю мотивацию, слишком много — человеку все быстро надоедает, и он ищет новые приключения. Видимо, с уровня дофамина начинаются индивидуальные различия между людьми. Дин Хамер (Dean Hamer), перед тем как начать поиски гена приключений, заметил: «Пришло время понять, чем отличаются между собой Лоренс Аравийский и королева Виктория». Поскольку в синтезе, управлении метаболизмом и восприятии дофамина участвуют многие белки, не говоря уже о том, как много генов контролируют развитие мозга, никто, и тем более сам Дин Хамер, не могли предположить, что найдется единственный ген, управляющий страстью к приключениям. Никто также не полагал, что влияние этого гена на характер будет таким прямолинейным.

Дин Хамер упоминает королеву Викторию, являющуюся символом консервативной Англии, и Лоренса Аравийского (Edward Lawrence, больше известный как Lawrence of Arabia) (1888-1935), британского военного деятеля, прославившегося своим успешным посредничеством между британскими войсками и арабскими племенами, восставшими против турецкого господства в 1916 году. Лоренс Аравийский считается национальным героем не только Англии, но и ряда стран Ближнего Востока, хотя Хамер, очевидно, намекает на слухи о нетрадиционной дружбе Лоренса и одного молоденького шаха.

Первым и наиболее ярким генетическим различием между людьми с разными характерами, которое удалось установить в лаборатории Ричарда Эбштейна (Richard Ebstein's laboratory), был ген *DJJRha* хромосоме 11. Внутри гена *DpR* находится повторяющийся участок — минисателлит длиной в 48 «букв», который повторяется от 2 до 11 раз. У большинства из нас в гене находится 4-7 копий минисателлита, тогда как у некоторых людей может быть 2-3, или 8, 9, 10 и 11 копий. Чем больше копий, тем менее эффективно рецептор улавливает молекулы дофамина. «Длинный» ген *D⁴DR* предполагает слабую чувствительность нейронов к дофамину, а «короткий» ген — повышенную чувствительность.

Хамер с коллегами решили узнать, как люди с «длинным» геном отличаются по характеру от людей с «коротким» геном. Таким образом, они поставили перед собой обратную задачу по сравнению с той, которую решал Роберт Пломин (Robert Plomin), когда пытался отыскать ген, ответственный за уровень интеллекта (см. главу 6). Хамер же, наоборот, шел от обнаруженного гена к различиям в характере. Он протестировал 124 добровольца на склонность к авантюрам и приключениям, а затем сравнил структуру гена *DpR* и их хромосомах.

Эврика! Хамер обнаружил, что участники эксперимента (Хамер признавал, что выборка из 124 добровольцев маловата для обеспечения статистической достоверности), у которых была одна или две копии «длинных» генов (напомним, что у каждого из нас по две одинаковые хромосомы, поэтому и гены у нас парные), отличались более авантурным характером по сравнению с теми, у кого в геноме было по два «коротких» гена. Длинным считали ген, в котором было более шесть копий минисателлита. Хамер опасался, что открытый им ген может оказаться, по его словам, «геном китайских палочек». Этот термин имеет отношение к одному шуточному утверждению: люди с геном голубого цвета глаз обычно плохо владеют китайскими палочками для еды. Конечно, никто всерьез не станет утверждать, что между голубыми глазами и умением пользоваться палочками есть генетическая связь. Просто так сложилось исторически, что европейцы с голубыми глазами предпочитают вилок. Ричард Лувонтин (Richard Lewontin) использовал другую аналогию: тот факт, что у людей, которым нравится вышивание, обычно нет хромосомы Y, не свидетельствует о том, что

хромосома Y мешает вышиванию.

Поэтому, чтобы избежать скрытого общественно-культурного влияния на чистоту эксперимента, Хамер повторил свои исследования в Соединенных Штатах Америки, изучив характеры членов одной семьи. И опять была обнаружена прямая зависимость: искатели приключений имели в своем геноме один или два «длинных» гена DfIR. Теперь побочным культурным влиянием можно было пренебречь, так как члены одной семьи росли и развивались в одной и той же социальной среде. Различия в характерах, вероятнее всего, имели под собой генетическую основу.

Было предложено следующее объяснение: люди с «длинными» генами DfIR менее восприимчивы к дофамину, поэтому мозгу для получения необходимого уровня ощущений требуется подвергнуть организм более сильным переживаниям, тогда как обычным людям вполне хватает впечатлений от обычной жизни. Чтобы продемонстрировать, на какие приключения толкает людей «длинный» ген DfIR, Хамер провел исследования в среде гомосексуалистов и бисексуалов. Оказалось, что к бисексуальным отношениям, т.е. к любви с представителями как своего, так и противоположного пола, были склонны люди с «длинным» геном DfIR. Мужчины как традиционной, так и гомосексуальной ориентации, в 5 раз чаще изменяли свою сексуальную направленность и искали чего-то новенького, если у них в геноме была одна или две копии «длинных» генов (Hamer D., Copeland P. 1998. *Living with our genes*. Doubleday, New York).

Нам по жизни хорошо знакомы эти типажи людей: легкие на подъем искатели приключений и убежденные консерваторы не приемлющие ничего нового. Видимо, у первых на 11-й паре хромосом лежат «длинные» гены $L > 4DR$, а у вторых — «короткие» варианты этих генов. Хотя, конечно, в жизни не все так просто. По данным Хамера ген DfIR лишь на 4% предопределяет характер. Он считает, что страсть к приключениям на 40% является врожденной чертой характера, и существует еще десяток генов, мутации в которых оказывают влияние на это качество. Да и сам характер человека определяется еще многими индивидуальными склонностями. Если предположить, что и остальные черты характера зависят от вариаций генов, то тогда таких генов должно быть не менее полутысячи. И это только вариабельные гены. К ним еще следует добавить множество консервативных генов, которые изменяются крайне редко, но эти изменения также могут повлиять на характер человека.

Такова генетика поведения. Теперь вы видите, с какой осторожностью следует подходить к открытиям генов, управляющих поведением, поскольку любой из этих генов будет лишь одним из полутысячи. Абсурдно по одному гену делать прогноз о том, каким вырастет человек. Но уже в скором времени техника позволит легко определять мутации в генах до рождения ребенка, и, вполне

возможно, найдутся женщины, которые захотят избавиться от плода, если в нем тот или иной ген характера отличается от стандарта. Так можно будет пробовать до бесконечности, ведь в полутысяче генов обязательно найдется парочка «паршивых». Любые попытки управления наследственностью с целью вывести совершенного человека будут пагубны для человечества. Перебирая ген за геном и отбраковывая мутантные, мы, в результате, останемся ни с кем, даже если выбирать среди миллионов людей. Мы все в той или иной степени мутанты. Единственная надежда на то, что геном окажется настолько сложной и запутанной штукой, что власть имущие ревнители генетической чистоты никогда не смогут в нем разобраться и выбрать гены для сортировки людей.

Несмотря на то что черты характера оказались наследственными признаками, существуют методы, совершенно далекие от генетики, которые позволяют преодолеть генетические недостатки. Было замечено у обезьян, что мамы пугливых и застенчивых детенышей силой заставляют их участвовать в играх и выяснять отношения с другими членами стаи, в результате чего врожденная застенчивость быстро проходит. Тем более у людей с помощью правильного воспитания можно преодолеть врожденные пороки характера. Как ни странно, но знание о том, что негативные черты характера наследуются, не мешает, а помогает преодолевать их. Три психотерапевта, узнав из публикаций о генетической подоплеке характера, изменили тактику лечения людей, страдающих чрезмерной застенчивостью и неуверенностью в себе. Вместо того чтобы пытаться преодолевать застенчивость, они стали учить пациентов следовать своим врожденным склонностям, не стесняясь этого, и получать удовольствие от жизни. Оказалось, что такой подход действует. Пациенты чувствовали облегчение, когда им говорили, что их характер врожденный, т.е. естественный, а не дурная черта, приобретенная в результате неправильного воспитания. Парадоксально, но снятие ощущения неправильности собственного поведения вместе с разрешением группе пациентов вести себя в соответствии с собственными склонностями существенно повышало самооценку людей и способствовало налаживанию живого общения в группе. Таким образом, объясняя человеку, что его застенчивость наследственна, можно помочь этому человеку избавиться от чрезмерной застенчивости. Психоаналитики, консультирующие семейные пары, также отметили, что семейные конфликты проще разрешить, если объяснить семейной паре, что раздражающие черты характера обоих являются врожденными. Поэтому их нельзя устранить, но нужно найти способ жить вместе, обходя острые углы. Родителям гомосексуалистов также легче принять выбор их детей, если они знают, что это врожденная склонность, а не результат их неправильного воспитания. Осознание того, что черты характера являются врожденными, отключает эмоции и позволяет разуму найти решение проблемы (Efran J. S., Greene M. A., Gordon D. E. 1998. Lessons of the new genetics. *Family Therapy Networker* 22: 26-41).

Предположим, вы хотите вывести породу лисиц, которые были бы ручными

и менее пугливыми. Метод известен уже на протяжении веков. В каждом помете нужно отбирать самых темных щенков и оставлять их для спаривания. Через несколько лет у вас будут относительно ручные лисы с темной шерстью. Этот дедовский способ только 80-х годах прошлого столетия обрел новый смысл и подсказал взаимосвязь между биохимией мозга и индивидуальностью. Психолог из Гарварда Джером Каган (Jerome Kagan) руководил группой исследователей, занимающихся проблемой застенчивости у подростков. Они обнаружили, что признаки необщительности и чрезмерной застенчивости проявляются уже в четырехмесячном возрасте, и уже тогда можно сказать, каким будет ребенок в 14 лет, а по подростку с уверенностью можно судить о том, каким он будет взрослым. Воспитанием можно изменить многое, но некоторые наиболее глубокие индивидуальные особенности все равно сохраняются.

Ну и что? Никто, кроме самых идейных сторонников социального детерминизма, не удивится тому факту, что застенчивость является врожденным свойством. Но исследователи заметили, что застенчивости обычно сопутствуют другие неожиданные признаки. Застенчивые люди часто оказывались голубоглазыми (в исследовании изучались только выходцы из Европы), склонными к аллергии, высокими и худыми, с узким лицом, учащенным сердцебиением и повышенным обменом веществ. Все эти признаки контролируются группой нейронов в области, называемой у эмбрионов нервным валиком, из которых затем развивается мозжечковая миндалина. В этих клетках для передачи сигналов используется один и тот же медиатор — норадреналин, — вещество, напоминающее дофамин. Все эти признаки также более характерны для нордического склада характера. Каган предположил, что люди данного типа возникли в ходе эволюции во время ледникового периода, так как повышенный обмен веществ позволял лучше выдерживать холода. К повышенному обмену веществ приводит усиленная секреция норадреналина в мозжечковой миндалине, но это же ведет к развитию сопутствующих черт характера — флегматичности и застенчивости, а также к бледности лица. Как и у лисиц — чем светлее, тем пугливее (Kagan J. 1994. *Galen's prophesy: temperament in human nature*. Basic Books, New York).

Если Каган прав, то высокие худые люди с голубыми глазами больше боятся начальства, чем кто-либо другой. Продвинутой начальник отдела кадров может взять на вооружение этот признак, когда отправится вербовать новых подчиненных. Впрочем, мы и так сталкиваемся с фактами генетической дискриминации людей во время приема на работу. Кадровые агентства обычно объявляют, что требуются «коммуникативные сотрудники, способные легко налаживать деловые отношения» — все это наследуемые качества. Каким ужасным станет мир, если в отделах кадров предприятий станут предъявлять претензии к цвету глаз. Впрочем, психологическая дискриминация ничем не лучше физической. Просто считается, что таким качествам, как коммуникабельность и налаживание партнерских отношений, можно научиться.

Но в действительности эти качества зависят от врожденной работы химических медиаторов в мозгу, т.е. запрет на профессию по индивидуальным качествам характера ничем не отличается от запрета на работу по признаку цвета глаз.

Дофамин и норадреналин относятся к моноаминам. Есть еще один важный для работы мозга и развития индивидуальности моноамин — серотонин. Но серотонин более сложно устроен, чем дофамин и норадреналин. Его влияние на мозг довольно разнообразно. В случае превышения содержания серотонина в мозгу человек становится целеустремленным и педантично аккуратным вплоть до того, что это может привести к нервным расстройствам. Критически высокое содержание серотонина ведет к об- сессивно-компульсивному психозу. Облегчение больному могут принести препараты, блокирующие серотонин в мозгу. Недостаток серотонина делает людей импульсивными. Именно с недостатком серотонина связаны преступления в состоянии аффекта и самоубийства.

В медицине для лечения расстройств метаболизма серотонина используется препарат Prozac, хотя до сих пор точно не известно, как он действует. По теории, выдвинутой изобретателями препарата в компании Илай Лилли, Prozac препятствует реабсорбции серотонина нейронами, в результате чего концентрация серотонина в мозгу повышается.

Илай Лилли — крупнейшая фармацевтическая компания (Eli Lilly and Co.) в штате Индиана, США. Основана в 1876 году военным врачом И. Лилли. Хотя механизм действия препарата Prozac неизвестен, есть данные о том, что у

пациентов, принимающих его, проявляется склонность к суициду. Очередной скандал, в результате которого производство Prozac может быть закрыто, вызвало самоубийство вице-президента одной из компаний в США Тима Витцака (Tim Witzac) в 2005 году после 5-месячного курса лечения препаратом Prozac, о чем много писала американская и мировая пресса. В роли обвинителя выступила вдова Витцака (Witzac K. 2005. Trouble in Prozac Nation. Fortune Nov. 15).

Повышение содержания серотонина снимает приступы депрессии и беспричинного волнения. Даже самый унылый пессимист с помощью серотонина превращается в оптимиста. Но есть мнение, что Prozac оказывает противоположное действие: снижает чувствительность нейронов к серотонину. На хромосоме 17 лежит ген белка, который транспортирует серотонин сквозь клеточную мембрану. Частые изменения были отмечены не в самом гене, а в активационной последовательности — фрагменте ДНК, который лежит непосредственно перед геном. Назначение этого фрагмента состоит в управлении скоростью экспрессии гена, и длина фрагмента может меняться за счет уменьшения или увеличения числа повторов субъединицы длиной в 22 «буквы».

Эта «фраза» обычно повторяется 14-16 раз. Примерно каждый третий из нас несет в своих хромосомах две пары «длинного» гена, который отличается тем, что медленнее «выключается» клеткой. В результате у таких людей в нейронах оказывается больше транспортеров серотонина, что ведет к более активному поглощению серотонина клетками. Такие люди реже страдают неврастением, и с ними проще найти общий язык независимо от их пола, расы или образования.

Исходя из этих данных, Дин Хамер сделал вывод, что серотонин, скорее, способствует развитию чувства беспокойства и подавленности, а не снимает депрессию. Он назвал серотонин химическим ремнем для наказания мозга. Но большинство наблюдений все же свидетельствуют о противоположном действии серотонина: умиротвореннее делает нас небольшой избыток серотонина, а не недостаток его. Например, интересную связь установили ученые между пристрастием к сладким снекам и зимней сонливостью. Была отмечена особенность, что зимними вечерами у некоторых людей возрастает тяга к сладкому, в частности к богатым углеводами снекам. У этих же людей отмечалась повышенная сонливость. Для восстановления сил им приходилось спать дольше обычного. Вероятно, речь идет вновь о каком-то генетическом меньшинстве в североевропейских странах, хотя ген «зимней сонливости» пока еще не обнаружен. Было предложено следующее объяснение этого явления. В результате сокращения светового дня в мозгу в больших количествах начинает вырабатываться мелатонин — гормон, подготавливающий мозг ко сну. Поскольку мелатонин синтезируется из серотонина, содержание серотонина в мозгу сокращается. Чтобы быстро поднять уровень серотонина, мозгу требуется его химический предшественник триптофан. Транспорт триптофана в клетки стимулируется инсулином. А для того чтобы поджелудочная железа стала вырабатывать больше инсулина, нужны углеводы — сладкие снеки (Wurtman R. J., Wurtman J. J. 1994. Carbohydrates and depression. In: Masters R. D., McGuire M. T. (eds), *The neurotransmitter revolution*, p. 96-109. Southern Illinois University Press, Carbondale and Edwardsville).

Вы уловили суть? Итак, зимними вечерами вы едите сладкое печенье и шоколад, чтобы порадовать мозг порцией серотонина. Содержание серотонина в мозгу можно регулировать с помощью диеты или изменения образа жизни. Например, диета и пилюли для снижения содержания холестерина в крови также снижают и содержание серотонина. Любопытный факт, практически все исследователи, изучавшие влияние на людей лекарств и диеты, предназначенных для уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний, отмечали увеличение числа самоубийств и несчастных случаев у тех, кто принимал лекарства. Подытожив результаты исследований, ученые подсчитали, что антихолестериновые лекарства сокращают смертность на 14%, тогда как смертность от несчастных случаев, вызванных депрессивным состоянием пациентов, возрастала на 78%. Поскольку несчастные случаи и самоубийства случаются реже, чем инфаркты, то в целом данный курс лечения продлевает

жизнь, но такой побочный эффект следует учитывать врачам, тем более, что от человека, находящегося в депрессивном состоянии, могут пострадать и окружающие. Еще 20 лет назад было отмечено, что у импульсивных, асоциальных и депрессивных людей, включая заключенных, насильников и неудавшихся самоубийц, содержание холестерина в крови ниже среднего. Неудивительно, что Юлий Цезарь опасался худого Кассиуса.

Мэтью имеет в виду трибуна Кассиуса Херея, организовавшего заговор против Юлия Цезаря.

Побочный эффект лекарств, снижающих уровень холестерина в крови, обычно отрицается врачами как статистический артефакт, но есть много свидетельств в пользу этого, которые не могут быть простой случайностью. Например, ассоциация MrFit проводила соответствующие исследования в семи разных странах на протяжении семи лет. Наблюдения охватили в общей сложности 351 000 человек. Было отмечено, что в разных возрастных группах смертность людей, у которых существенно повышено содержание холестерина в крови, превышает среднюю, но соответствует смертности у людей с существенно пониженным содержанием холестерина. Причем во второй группе среди причин смертности на первое место выходят несчастные случаи, самоубийства и убийства. Если выделить в одну группу четверть мужчин с наименьшим содержанием холестерина, а в другую — четверть мужчин с наивысшим его содержанием, то в первой группе частота самоубийств будет вчетверо выше, чем во второй. Содержание холестерина в крови гораздо в меньшей степени оказывает влияние на психику женщин. Я не предлагаю вернуться к ежедневной яичнице, просто следует помнить, что чрезмерное понижение содержания холестерина в крови небезопасно для одной части человечества, так же, как повышение содержания холестерина в крови небезопасно для другой части человечества. В обоих случаях речь идет о меньшинстве. Для большинства здоровых людей диеты не опасны, но и не нужны. Диета и лекарства от холестерина нужны только тем, у кого есть генетическая предрасположенность к накоплению холестерина в сосудах.

Связь между содержанием холестерина и агрессивным поведением наверняка обусловлена участием серотонина. Это доказали опыты на обезьянах. В медицинской школе Бауман-Грей (Bowman Gray Medical School) в Северной Каролине Джей Каплан (Jay Kaplan) с коллегами посадили восемь макаков на диету с низким содержанием холестерина, но с достаточным содержанием жиров и других необходимых веществ. Девять контрольных обезьян получали обычную пищу с высоким содержанием холестерина. Очень скоро содержание серотонина в мозгу подопытных обезьян снизилось вдвое. Уровень агрессивности и столкновений между членами подопытной группы возрос на 40% у обезьян обоего пола. Таким образом, недостаток серотонина является причиной агрессивного поведения у обезьян, и этот же фактор вызывает асоциальное

поведение или самоубийства у людей. Наверное, если бы у каждого человека на лбу был счетчик, показывающий содержание серотонина в мозгу, мы бы безошибочно знали, при встрече с каким человеком лучше заблаговременно перейти на другую сторону улицы (Kaplan J. R. et al. 1996. Influence of dietary lipids on agonistic and affiliative behavior in *Macaca fascicularis*. *American Journal of Primatology* 38: 333-347).

Впрочем, принятие решения о необходимости носить такие датчики на лбу вызвало бы законные протесты у окружающих, поскольку это противоречило бы гражданским правам и свободе личности. Уровень серотонина в мозгу зависит от многих факторов, в том числе социальных. Чем выше ваша самооценка и чем значимее вы чувствуете себя в обществе, тем выше содержание серотонина в мозгу. Опять таки, опыты на обезьянах показали, что социальные отношения являются одним из наиболее важных факторов, влияющих на метаболизм серотонина в мозгу. Самое высокое содержание серотонина было зафиксировано у доминантных особей в стае, и уровень гормона снижался в соответствии с понижением ранга в иерархии стаи. Что здесь причина, а что — результат? Сначала считалось, что биохимия мозга управляет поведением: много серотонина — больше воли к победе. Но оказалось—все наоборот. Содержание серотонина зависело исключительно от того, кем мнила себя обезьяна в стае (Raleigh M. J., McGuire M. T. 1994. Serotonin, aggression and violence in vervet monkeys. In Masters R. D., McGuire M. T. (eds), *The neurotransmitter revolution*, p. 129-145. Southern Illinois University Press, Carbondale and Edwardsville).

Вопреки расхожему мнению, высокое положение на социальной лестнице ведет к снижению агрессивности даже у мартышек-верветок. Лидеры совсем не обязательно должны быть большими, злыми и агрессивными. Высокого положения можно добиться благодаря умению примирять сородичей и заводить союзников. Их отличает спокойная уверенность в себе. Они менее импульсивны, менее склонны к тому, чтобы рассматривать шалости и ошибки других как агрессию по отношению к себе. Обезьяны отличаются от людей, но, как отметил Майкл Мак-Гуир (Michael McGuire) из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, любой человек, даже ребенок, с первого взгляда может определить вожака стаи обезьян; он важный и величественный, спокойный, уверенный в себе— все черты, которые мы ожидаем от своего руководителя. Нет никакого сомнения в том, что такое поведение лидера задается высоким содержанием серотонина в мозгу. Если в стае происходит смена власти и лидер становится подчиненным, у него моментально снижается содержание серотонина и радикально изменяется характер. В обществе людей содержание серотонина в мозгу точно так же зависит от социального статуса. Смещение с руководящей должности снижает уровень серотонина, а успехи по службе повышают его. Люди могли бы хвастаться тем, что у них много серотонина в мозгу.

У людей часто бытуют упрощенно-карикатурные представления о

наследственности и биохимии. Следует отметить, что врожденное низкое содержание серотонина в мозгу не делает из человека преступника. Биохимия так же довлеет над сознанием, как и сознание над биохимией. Подобный пример мы уже рассматривали в предыдущей главе в случае с кортизолом. Настроение, мысли, индивидуальность и поведение находятся под контролем как внутренней биохимии, так и социальных отношений. События в окружающем мире могут напрямую влиять на биохимию за счет регулирования экспрессии отдельных генов.

С другой стороны, нет сомнений в том, что все типы характера, такие как флегматик или холерик, являются врожденными. В связи с тем что нейромедиаторы работают неодинаково, люди по-разному реагируют на одни и те же социальные события. Известны гены, мутации в которых влияют на скорость синтеза серотонина, на чувствительность рецепторов серотонина, на различия в чувствительности к серотонину у нейронов в разных областях головного мозга. Депрессия зимой может наступать из-за того, что у человека слишком чувствительна система регуляции синтеза мелатонина, и это сразу же сказывается на содержании серотонина в мозгу. Таких примеров прямого и побочного влияния можно привести еще очень много. Известна одна датская семья, в которой мужчины в трех поколениях были преступниками. Вы уже, конечно, догадались, что тут же был выделен зловерный ген. У всех членов семьи была обнаружена мутация на хромосоме X. Измененный ген отвечает за синтез моноаминоксидазы A. Моноаминоксидаза участвует в метаболизме серотонина, разделяя его на составляющие компоненты. Не исключено, что изменение данного белка вело членов этой семьи на путь преступлений, хотя объявление гена моноаминоксидазы геном «преступлений», наверное, будет слишком примитивным. Мутации в этом гене происходят крайне редко и не обнаружены у других осужденных за преступления, поэтому пока сложно сказать, какую роль измененная моноаминоксидаза играет в становлении характера.

Данный факт еще раз показывает, какое место в развитии нашей индивидуальности занимают врожденные изменения в биохимии мозга. Но влияние серотонина на поведение уравнивается влиянием социума и событий окружающего мира на содержание серотонина в мозгу. Некоторые люди более чувствительны к тому, что происходит вокруг них, чем другие. Такова сложная природа отношений между генами и людьми, где все элементы системы оказывают равное влияние друг на друга. Нет и не может быть детерминизма ни со стороны генов, ни со стороны социума. В ходе эволюции гены развивались таким образом, чтобы не только управлять поведением, но и быть чувствительными к сигналам из внешней среды.

Хромосома 12

Индивидуальное развитие

Многое в нашей жизни является аналогом того, что уже есть в природе. Летучие мыши используют сонары, сердце работает, как насос, глаз аналогичен фотокамере, естественный отбор соответствует методу проб и ошибок, ген — это рецепт приготовления белка, мозг состоит из проводников (аксонов) и переключателей (синапсов), гуморальная система работает по принципу обратной связи, иммунная система действует, как контрразведка, а развитие организма напоминает развитие экономики страны. Есть еще множество примеров удивительного сходства и совпадений. Хотя некоторые аналогии довольно схематичны, они помогают нам легче понять приемы и технологии, с помощью которых мать Природа решает свои многочисленные проблемы. Многие технические решения мы нашли самостоятельно, и лишь после этого стало понятно, как работает природа.

Но сейчас нам придется покинуть область простых и привычных аналогий и направиться в неизведанные земли. Одно из самых замечательных, прекрасных и загадочных явлений природы, которое происходит без видимых усилий, и чему совершенно нет аналогий в техническом мире человека, — это развитие организма из микроскопического комочка живой материи — оплодотворенной яйцеклетки. Попробуйте представить себе компьютер, или хотя бы компьютерную программу, способную на такое превращение. Даже если Пентагон сконцентрирует все свои финансы и соберет тысячи лучших умов в пустыне Нью-Мексико, вряд

ли им удастся изобрести бомбу, которая самостоятельно собиралась бы из груды металла и кучи взрывчатки, хотя кролики в этой же пустыне каждый день успешно справляются с подобной задачей.

Никакие другие аналогии не позволяют нам понять, как природе удалось совершить этот подвиг. Где находится тот прораб, который руководит развитием яйцеклетки, и где хранится план развития? Если отложить пока версию о Деснице Господней, то становится очевидным, что план находится внутри яйцеклетки. Кажется непостижимым, что сложно организованный организм может получиться из неорганизованной протоплазмы. Не удивительно, что несколько столетий назад большой популярностью пользовались *теории преформации*. Благодаря богатому воображению исследователям удавалось увидеть внутри сперматозоида маленького *гомункулуса*. Теория преформаций, как отметил еще Аристотель, просто отодвигает проблему вглубь, поскольку не объясняет, каким образом в сперматозоиде смог появиться сложно организованный гомункулус. Более поздние теории были не лучше, хотя наш старый знакомый, Уильям Бэтсон, неожиданно близко подошел к ответу. Он предположил, что развитием организма управляет упорядоченная серия частиц или сегментов внутри яйцеклетки. Для процесса развития он предложил термин *гомеозис*. В 70-х годах прошлого столетия за дело взялись математики и предложили многочисленные формулы, теорию стоячей волны и прочие

сложности. Математики ошибались. Природа нашла гораздо более простое решение, хотя точность и высокая надежность процесса развития организма поражает воображение. И тут не обошлось без генов — именно они выступают в роли прорабов и хранителей плана, записанного в цифровом формате. Большая группа генов, управляющих развитием, лежит посередине хромосомы 12-й группы. Обнаружение этих генов и открытие принципа их работы — это, пожалуй, один из наиболее крупных интеллектуальных призов, завоеванных современной генетикой, после того как был взломан код ДНК (Baterson W. 1894. *Materials for the study of variation*. Macmillan, London).

Яйцеклетка кажется неорганизованным сгустком протоплазмы. Но вот происходит серия делений клетки, и возникают две оси симметрии, проходящие от передней части эмбриона к задней и от спины к животу. У дрозофил и лягушек инструкции эмбриону идут от материнских клеток, которые указывают, где у эмбриона должна быть голова, а где зад. У мышей и у человека асимметричность в развитии возникает позже, и никто точно не знает каким образом. Вероятно, критическим моментом является прикрепление сгустка клеток к стенке матки.

У дрозофил и лягушек асимметричное развитие происходит под управлением градиентов различных веществ, синтезируемых материнскими клетками. Нет сомнений, что у млекопитающих развитие эмбриона также контролируется химическими градиентами. Каждая клетка эмбриона анализирует химический состав жидкости вокруг себя, посылает информацию в свой навигационный мини-компьютер и получает ответ: «я нахожусь в нижней части организма ближе к животу». Всегда полезно знать, где ты находишься.

Но знание местоположения — это только начало. Другой вопрос, что следует делать в той точке организма, где клетка обнаружила свое присутствие. За это отвечает ряд *гомео-зисныхтеиоэ*. По сигналам из внешней среды эти гены включают программу развития исходной клетки в клетку крыла или почки. Безусловно, внутри клетки нет никаких планов и инструкций, просто включение рецептором одного гена влечет за собой серию включений других генов, а те запускают следующие гены и так далее шаг за шагом. Человеку проще понять развитие по плану или инструкциям, чем представить себе длинный и сложный путь от яйцеклетки к организму как децентрализованный самоуправляемый процесс, которым он и является. Поскольку каждая клетка организма содержит в себе весь геном, нет необходимости ждать команд от кого-либо еще. В каждой клетке достаточно информации для самостоятельного развития. Важно только правильно определить свои координаты в организме. Нам трудно представить такой путь самоорганизации, поскольку мы привыкли, что в нашем обществе все решения принимает правительство. Может, это нам стоит попробовать жить по-иному (Taut/ D., Schmid K. J. 1998. From genes to individuals: developmental genes and the generation of the phenotype. *Philosophical Transactions of the Royal Society of*

Благодаря большой скорости размножения и нетребовательности мушки дрозофилы стали излюбленным объектом исследований для генетиков еще в начале прошлого века. Огромной стае плодовых мушек мы должны быть благодарны за открытие базовых принципов генетики. Именно на дрозофилах было показано, что хромосомы содержат в себе единицы наследственности — гены, и именно на плодовых мушках Мюллер открыл явление мутагенеза, вызванного рентгеновским облучением. Среди мутантных мушек, полученных таким путем, ученые стали обнаруживать экземпляры с нарушениями в развитии организма: с лапками вместо усиков или дополнительной парой крыльев вместо жужжалец. Эти изменения указывали, что что-то неладно с гомеозисными генами.

В конце 1970-х годов два немецких исследователя, Яни Нюссляйн-Фолхард (Jani Nusslein-Volhard) и Эрик Вишаус (Eric Wieschaus), решили описать и изучить все известные мутации развития у дрозофил. Они добавляли в питательную среду для мух мутагенные вещества и отбирали экземпляры, у которых лапки, крылья и другие части тела были не на месте. Постепенно стала вырисовываться целостная картина из генов разного масштаба. Стало ясно, что в геноме у дрозофилы есть «стратегические» гены, контролирующие развитие основных частей тела: головы, груди и брюшка. Другие «тактические» гены определяют развитие лапок, усиков и крыльев на основных частях тела. И, наконец, «локальные» гены контролируют отдельные сегменты или области на туловище и конечностях мухи. Другими словами, гомеозисные гены дрозофилы разделены на артели и бригады со своими прорабами и руководителями, между которыми весь организм мухи поделен на зоны ответственности (Nusslein-Volhard J., Wieschaus E. 1980. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287: 795-801).

Открытие было совершенно неожиданным. Раньше считалось, что каждая часть тела развивается самостоятельно в соответствии с сигналами от соседних органов. Идея о том, что для каждой части тела существует свой генетический план развития, казалась странной и неправдоподобной. Но еще больше сюрпризов принесло открытие и расшифровка самих этих генов. Данное открытие признано одним из наиболее ярких достижений науки в XX столетии. Ученые обнаружили кластер из восьми гомеозисных генов, собранных вместе на одной хромосоме. В научных статьях их называют Нож-генами. Но особенно удивительным было то, что каждый из генов контролирует развитие определенного сегмента тела дрозофилы, причем на хромосоме эти гены лежат в том порядке, в каком следуют друг за другом сегменты тела. Первый ген контролирует развитие рта, второй — лицевой части головы, третий — задней части головы, четвертый — шейного сегмента, пятый — груди, шестой — передней половины брюшка, седьмой — задней половины брюшка и восьмой —

отдельных частей на брюшке. Не только гены, но их последовательность на хромосоме оказались не терпящими изменений.

Чтобы оценить всю неожиданность этого открытия, вам следует знать, насколько безразлично организм относится к размещению других генов на хромосомах. В этой книге я целенаправленно подбирал гены на хромосомах, чтобы ввести их в логическую канву книги. Но в предисловии я предупредил вас, чтобы вы не попались на эту удочку, — в распределении генов по хромосомам нет и не может быть никакой логики. Иногда организму бывает полезно, чтобы один ген находился рядом с другим, но эти союзы крайне непостоянны. Что касается гомеозисных генов, то это, пожалуй, единственный случай, когда очередность генов на хромосоме имеет смысл.

На очереди уже стоял следующий сюрприз. В 1983 году группа ученых из лаборатории Уолтера Геринга (Walter Gehring) в Базеле обнаружила, что все гомеозисные гены содержат внутри одинаковую последовательность из 180 нуклеотидов. Ее называли *гомеоблоком*. Сначала это показалось странным: если все гены одинаковы, то почему один дает команду на развитие лапок, а другой — на развитие усиков? Но, видимо, эти команды зашифрованы в остальной части генов. У всех электроприборов есть вилка для включения в сеть. Невозможно отличить тостер от лампы, если смотреть только на вилку электропитания. Аналогия между гомеоблоком и вилкой включения в сеть оказалась очень близкой. Гомеоблоку соответствует фрагмент белка, с помощью которого этот белок может прикрепляться к молекуле ДНК и включать или выключать другие гены. Все гомеозисные гены оказались прописями регуляторных белков, роль которых состоит в управлении другими генами.

Ученые использовали стабильную структуру гомеоблоков для поиска гомеозисных генов в других геномах точно так же, как старьевщик роется на свалке в поисках приборов с вилками электропитания. Коллега Геринга Эдди де Робертис (Eddie de Robertis), действуя, скорее, интуитивно, обнаружил среди генов лягушки такие, в которых содержалась последовательность нуклеотидов, напоминающая гомеоблок. Затем ученый перешел к генам мыши. И здесь нашлись гены практически с таким же участком ДНК из 180 «букв». Точно так же, как и у дрозофилы, в геноме мыши эти гены были объединены в кластеры (отличие состояло в том, что было обнаружено четыре кластера гомеозисных генов) и, более того, в кластере гены были организованы в том же порядке: спереди — «ген головы», сзади — «ген хвоста».

Обнаруженная гомология между мышью и мушкой дрозофилой была довольно неожиданной, поскольку означала, что для правильного развития эмбрионов всех организмов важно не только наличие нужных генов, но и их правильная очередность на хромосоме. Но еще больше поразило то, что гомеозисные гены мухи и мыши были сходными. Так, первый ген в кластере у

дрозофилы, названный *lab*, в точности походил на первые гены трех кластеров в геноме мыши: *ag*, *bl* и *di*, — и все последующие гены в кластере соответствовали своим аналогам в обоих геномах (McGinnis et al. 1984. A homologous protein coding sequence in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell* 37: 403-408; Scott M., Weiner A. J. 1984. Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the *Antennapedia*, *Ultrabithorax*, and *fushi tarazu* loci of *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 81: 4115-4119).

Есть, конечно, и отличия. В геноме мыши 39 *Hox*-генов, организованных в четыре кластера, и в конце каждого кластера есть по пять дополнительных генов, которых нет у дрозифилы. Кластеры также отличаются между собой. Некоторые гены представлены в одних кластерах и пропущены в других. Но сходство гомеозисных генов мухи и мыши все же будоражит воображение. Это было настолько неожиданное открытие, что многие эмбриологи даже не восприняли его всерьез. Было очень много скептицизма и разговоров о том, что открытие является результатом сильного преувеличения случайных совпадений. Один ученый вспоминал, что когда впервые услышал об этом открытии, сразу же отбросил его как «очередную сумасбродную идею Геринга». Но очень скоро стало ясно, что Геринг не шутил. Джон Мэддокс (John Maddox), редактор журнала *Nature* (*Nature* — самый рейтинговый и авторитетный международный биологический журнал — *примеч. ред.*), назвал это открытие самым важным за последние годы в генетике. Эмбриологи должны низко поклониться мушке дрозифиле. В геноме человека тоже есть *Hox*-кластеры. Их столько же, сколько и у мыши, и один из них — кластер C — лежит на хромосоме 12.

Из этого открытия следуют два основных вывода: один эволюционный, а другой прикладной. С точки зрения эволюции становится очевидной общность происхождения многоклеточных организмов от одного предка, в котором более 530 млн лет тому назад уже использовался точно такой механизм управления развитием эмбрионов. Данный механизм оказался настолько удачным, что он сохранился неизменным во всех ветвях эволюции, идущих от этого ствола. Все современные организмы, даже такие причудливые, как морские ежи, содержат в геномах одни и те же кластеры гомеозисных генов. Как бы ни отличались мы от мухи или морского ежа, наши эмбрионы развиваются по одному и тому же механизму. Невероятный консерватизм генов эмбриогенеза оказался полной неожиданностью абсолютно для всех. Прикладной аспект открытия состоял в том, что появилась уверенность в возможности использования знаний о генетике дрозифилы, накопленных в течение десятилетий, для объяснения и изучения работы генома человека. До сих пор ученые знают гораздо больше о генетике дрозифилы, чем человека, поскольку геном мухи гораздо компактнее. При этом всегда были сомнения по поводу того, применимы ли закономерности, выявленные на дрозософилах, к человеку. Теперь мы видим, что базовые генетические механизмы оказались более консервативными, чем это можно было

предположить. Появилась возможность сквозь призму генома дрозофилы пролить свет на геном человека.

Поразительное сходство было обнаружено между другими генами, участвующими в управлении развитием эмбриона. Раньше считалось, что голова — это изобретение хордовых, у которых появились специальные гены, контролирующие развитие черепно-мозговой коробки на передней оконечности тела. Но теперь стало известно, что две пары генов мыши, контролирующих развитие мозга — *Ofosi Etx*, — в точности соответствуют генам дрозофилы, которые так же контролируют развитие головы мухи. ген дрозофилы, несправедливо названный геном безглазия, который управляет развитием глаз мухи, оказался идентичным соответствующему гену мыши, которому присвоили имя *rax-6*. Геномы мыши и человека настолько похожи, что все сказанное выше также применительно к человеку. Муха и человек — это всего лишь вариации проекта построения тела, который был разработан еще у нашего червеобразного общего предка, жившего в кембрийский период. У всех его предков одни и те же гены выполняют определенную работу. Конечно, есть различия, иначе нас нельзя было бы отличить от мух. Но разительные внешние отличия оказались результатом незначительных вариаций основного механизма.

Исключения оказались даже более убедительными, чем само правило. Например, у мухи есть два гена, которые управляют дифференциацией спинной (дорзальной) и брюшной (вентральной) частей тела. Один ген называют *декапента-пмгальным* — т.е. экспрессия этого гена указывает клеткам, что они находятся в дорзальной части тела и им следует развиваться соответствующим образом. Другой ген называют *коротким гастркулярным*, и он оказывает на клетки противоположное влияние. У лягушек, мышей и, с высокой долей вероятности, у нас с вами, есть точно такие же гены. «Текст» одного гена — *BMP₄* — напоминает «текст» декапентаплегального гена дрозофилы, а другой ген — *chordin* — соответствует короткому гастркулярному гену. Но что удивительно, у мышинных генов направленность действия противоположная по сравнению с мушинными аналогами. Ген *BMP₄* управляет развитием вентральной части тела, а ген *chordin* — дорзальной. Это говорит о том, что артроподы и хордовые перевернуты с живота на спину по отношению друг к другу. Когда-то у них был общий предок, у которого уже был вентрально-дорзальный диморфизм тела. Одни из его потомков стали ползать на животе, а другие — на спине. Сейчас трудно ответить на вопрос, у кого «правильная» сторона тела. Видимо для нашего далекого предка было безразлично, на какой стороне ползать. Это потом у его потомков появились конечности с той стороны, где они были нужны. Задержимся немного на этом месте, и отдадим должное великому французскому исследователю Этьену Жоффруа Сент-Илеру (Etienne Geoffroy St Hilaire), который еще в 1822 году предположил данный феномен, исходя из своих наблюдений за развитием эмбрионов, а также по тому факту, что центральный

нервный ствол у насекомых находится с брюшной стороны, а у хордовых — со спинной. В течение 175 лет эта гипотеза отвергалась. Ученые полагали, что нервные системы хордовых и насекомых просто возникли и развивались параллельно и независимо друг от друга. Но теперь стало ясно, что Сент-Илер был прав (Arendt D., Nubler-Jung K. 1994. Inversion of the dorso-ventral axis? *Nature* 371: 26).

Сходство между генами развития оказалось настолько поразительным, что ученые смогли поставить эксперименты, которые раньше никто не мог даже вообразить. Оказалось возможным разрушить с помощью целенаправленного мутагенеза один из гомеозисных генов дрозофилы и вставить в яйцеклетку соответствующий ген человека. Из яйцеклетки развилась нормальная муха. Данный экспериментальный метод называется генетическим комплементированием. Нох-тен из генома человека оказался комплементарным гену мухи. Точно так же комплементарными оказались мышинные гены *Otx* и *Em*:с. Чужие регуляторные гены работали настолько хорошо, что по внешнему виду невозможно было отличить, в каких мушках работали собственные гены и в каких — чужие (Sharman A. C., Brand M. 1998. Evolution and homology of the nervous system: cross-phylum rescues of *old/Otx* genes. *Trends in Genetics* 14: 211-214).

Это был триумф гипотезы о цифровой природе генетического кода. Гены — это программные модули, которые можно запустить в любой системе, поскольку в них использован один и тот же программный код и они выполняют одну и ту же работу. Даже через 530 млн лет независимого развития наши «компьютеры» могут распознать и запустить «мушинные программы» и наоборот. Аналогия живого организма с компьютером оказалась довольно удачной. Время кембрийского эволюционного взрыва 540-520 млн лет тому назад было временем экспериментирования с дизайном многоклеточных организмов, точно так же, как 80-е годы прошлого столетия были временем экспериментирования с архитектурой компьютеров. В раннем кембрии, вероятно, возникли первые гомеозисные гены. Счастливые обладатели этих генов стали общими предками для хордовых, насекомых и многих других организмов, населяющих сейчас нашу планету. Нашими родоначальниками были округленные плоские черви (*roundish flat worm* — гипотетическое промежуточное звено между плоскими и более совершенными кольчатыми червями), копошившиеся в доисторической грязи кембрия. На тот момент, вероятно, они были лишь одной из многочисленных форм жизни, но их потомки унаследовали всю землю. Трудно сказать, были гомеозисные гены лучшим техническим решением или просто хорошо был поставлен маркетинг, и кто в кембрии выступал за Apple, а кто за Microsoft?

Давайте ближе познакомимся с одним из Нож-генов на хромосоме 12. ген C_4 человека является аналогом гомеозисного гена *dfdy* дрозофилы, и у мухи он

контролирует развитие ротовой части головы. «Текст» этого гена у человека подобен соответствующим генам в остальных трех Нолмсластерах: A_4 , B_4 и D_4 — а у мыши этим генам соответствуют свои гены в четырех кластерах: a_4 , b_4 , c_4 и d_4 . У эмбрионов мыши эти гены работают в клетках, из которых затем развивается шейный отдел: шейные позвонки и нервная трубка спинного мозга внутри их. Если с помощью направленной мутации разрушить один из этих генов, то один или несколько шейных позвонков окажутся измененными. Изменения в позвонках довольно специфичны. Все шейные позвонки в норме отличаются друг от друга. Измененный позвонок будет выглядеть так же, как предшествующий позвонок. Другими словами, гены Hox_4 нужны для того, чтобы сделать последующий позвонок отличным от предыдущего. Если разрушить два гена Hox_4 , то половина позвонков окажутся измененными, если три — изменения затронут еще большее число позвонков. Получается, что четыре гена оказывают на развитие шейного отдела позвоночника кумулятивный эффект. В направлении от головы к копчику гены поочередно включаются в работу и дорабатывают базовый дизайн позвонка до той формы, которая требуется в данной части организма. Благодаря наличию четырех пар генов организм человека и мыши более надежно контролирует процесс развития, чем единственный //ож-кластер у дрозофилы.

Также стало понятно, почему у позвоночных число генов в Hox мсластере доходит до 13, а у дрозофилы их всего восемь. У позвоночных есть еще хвост — продолжение позвоночника над анальным отверстием — с множеством своих позвонков. У насекомых такого сложно организованного хвоста нет. Дополнительные гены в кластере Hox у человека и мыши, которых нет у дрозофилы, нужны для программирования позвонков хвоста или копчика. В ходе эволюции, когда наши обезьяньи предки лишились хвоста, произошло ингибирование соответствующих генов, которые работают у мыши.

Мы подошли к наиболее интригующему вопросу: почему у всех организмов гены в кластере Hox упорядочены строго определенным образом — первый ген для головы, а последний для хвоста? Окончательного ответа на этот вопрос пока нет, но есть правдоподобные гипотезы. Первый ген в кластере не только включается в переднем отделе тела, но и первым из генов кластера включается в работу. Таким образом, к множеству генов, включаемых первым Hox -геном, следует также отнести второй Hox -ген, и так по цепочке. Действительно, развитие эмбрионов всех организмов начинается с головы. Следовательно, гены в кластере Hox расположены в той последовательности, в которой они включаются в работу. Гены как бы передают эстафетную палочку друг другу. Если мы рассмотрим усложнение организма животных в ходе эволюции, то увидим, что эволюция шла в том же направлении: постепенно усложнялись

конечности и задняя часть туловища, тогда как голова оставалась головой. Так что в последовательности *Hox-генов* отображается также эволюция видов, что соответствует известному утверждению Эрнста Геккеля (Ernst Haeckel): «онтогенез повторяет филогенез», т.е. эмбрион развивается в той последовательности, в какой происходило развитие и усложнение предковых форм этого вида (Duboule D. 1995. Vertebrate *hox* genes and proliferation — an alternative pathway to homeosis. *Current Opinion in Genetics and Developments*. 525-528; Krumlauf R. 1995. Hox genes in vertebrate development. *Cell* 78: 191-201).

Эрнст Геккель (1834-1919), немецкий зоолог, основоположник биологии индивидуального развития и экологии. Известен также своими расистскими взглядами, вдохновлявшими Гитлера во время написания Mein Kampf. Онтогенез — развитие отдельной особи; филогенез — происхождение и эволюция вида.

//*ох-гены* лишь дают отмашку развитию эмбриона, установив для него оси развития от головы к хвосту и от спины к животу. За счет последовательного, растянутого во времени включения генов гомеозисного кластера каждый из них работает в своем сегменте тела. Теперь уже по сегментам каждый *Hox-ген* запускает каскад регулируемых им генов развития, многие из которых сами являются регуляторами других генов. Благодаря этому сегменты тела развиваются по своему индивидуальному плану и отличаются друг от друга. Так, одни сегменты превращаются в конечности, другие — в крылья. Полиморфизм органов и частей тела достигается не только за счет многообразия регуляторных генов, но и за счет того, что один и тот же сигнал по-разному интерпретируется в разных частях тела. Возьмем, например, уже знакомый нам декапентаплегальный (*decapent- aplegic*) ген дрозофилы. Синтезируемый под его контролем регуляторный белок управляет как развитием лапок мухи, так и развитием крыльев. Этот ген, в свою очередь, запускается белком другого гена, называемого *hedgehog* (ежик). Работа этого белка состоит в том, что он взаимодействует с другим белком, блокирующим промоторную часть декапентаплегального гена, и заставляет его освободить промотор и разблокировать ген. Ген *hedgehog* относится к так называемым *сегментно-полярным генам*, т.е. он работает во всех сегментах тела, но только в их дистальных (краевых) частях. Если в эмбрионе мушки дрозофилы в сегменте, в котором образуются крылья, перенести частицу из края сегмента в среднюю часть, то у мухи вырастут «зеркальные» крылья с двумя сросшимися фронтальными половинками посередине и двумя задними опахалами по краям.

Вас уже не удивит, что у гена *hedgehog* есть аналоги в геномах как человека, так и птиц. У нас и у куриц есть три похожих гена: *sonic hedgehog* (Зоник Хеджхог), *Indian hedgehog* (индийский еж) и *desert hedgehog* (пустынный еж), выполняющих одну и ту же работу. (Из-за названий генов может возникнуть впечатление, что генетики страдают болезненным воображением. В генетических каталогах вы найдете гены с именами *tiggywinkle* (прыгающий моллюск) и целые

семейства генов с общим именем *warthog* (бородавочник, или в данном случае, скорее, «бородавчатая свинья») и *groundhog* (имя гена можно перевести как «земляная свинья», но так по-английски называются многие животные — от сурка до трубкалуса). Что касается генов-ежиков, то такое название они получили по внешнему виду мушки дрозофилы с дефектным геном *hedgehog*.) Точно также, как у дрозофилы, назначение гена *sonic hedgehog* и его партнеров состоит в том, чтобы установить в конечностях оси фронтально-дорзальной асимметрии. У эмбриона сначала формируются симметричные отростки конечностей и только под влиянием генов семейства *hedgehog* происходит дифференциация конечности на переднюю и заднюю части. На куриных эмбрионах проводили следующий эксперимент. В строго определенное время микроскопический комок эмбриональных клеток смачивали в суспензии белка хеджхога и аккуратно под микроскопом вставляли в среднюю часть почки будущего крыла у 24-часового куриного эмбриона. В результате точно так же, как у дрозофилы, выросли сдвоенные крылья. Каждое из них представляло собой пару крыльев, сросшихся фронтальной частью с оперением, торчащим вперед и назад от средней линии крыла.

Имя hedgehog (ежик) носит целое семейство генов индивидуального развития. Первый ген этого семейства был обнаружен в 1978 году нобелевскими лауреатами Эриком Визшаусом (Eric Wieschaus) и Кристианой Нюссlein-Фолхард (Christiane Nusslein-Volhard). Такое название было предложено, поскольку мутантная мушка дрозофила была покрыта мелкими щетинками, делающими ее похожей на ежа. Все остальные гены hedgehog названы по видовым названиям ежей, за исключением гена sonic hedgehog, названного так в честь героя компьютерных игр кота Sonic the Hedgehog.

Таким образом, у птиц и мух ген *hedgehog* определяет переднюю и заднюю части крыла. У млекопитающих этот ген отвечает за правильное развитие пальцев на конечностях. В каждом эмбрионе человека происходит трансформация беспалой почки в пятипалую конечность. Но точно такая же трансформация произошла примерно 400 млн лет назад с плавниками рыб, вышедших на берег. Этот факт одновременно получил подтверждение как в результате палеонтологических открытий, так и наблюдений за развитием эмбрионов под контролем Нохгенов.

Изучение эволюции конечностей началось в 1988 году с обнаружения в Гренландии окаменелостей акантостега (*Acanthostega*). Полурыба-полумлекопитающее, вымершее 360 млн лет назад, поразило ученых строением восьмипалой конечности, напоминающей конечность сухопутных животных. Это был один из вариантов конечностей, которые природа апробировала на древних рыбах, позволив им шагать по мелководью. Постепенно, после анализа многочисленных окаменелостей, стал проясняться путь эволюции от плавника рыбы к пятипалой конечности, которой обладаем мы с вами. Сначала появились

изогнутые дугой и торчащие вперед из грудной клетки кости предплечий. Затем из костей запястья образовались направленные назад косточки пальцев. Последовательность эволюционного развития конечностей была открыта после того, как ученые выстроили в ряд найденные окаменелости рыб и первых сухопутных животных. И тут палеонтологи получили экспериментальное подтверждение своей теории от эмбриологов. Оказывается, именно в такой последовательности в конечностях работают гомеозисные гены. Сначала *Нох*-гены создают градиент экспрессии от вершины к основанию растущей почки конечности, в результате чего в ней появляются и развиваются кости плеча и запястья. Затем в запястье возникает новый градиент экспрессии хеджхог-генов, перпендикулярный первому градиенту, который дает толчок развитию костей пальцев (Zimmer C. 1998. *At the water's edge*. Free Press, New York).

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

*Нох*генами и *hedgehog*-генами не ограничивается перечень генов развития эмбриона. Множество других генов, определяющих, что и где должно расти, образуют удивительную по надежности самоорганизующуюся систему: объединяющие и разъединяющие гены (*pax-genes* и *gap-genes*) и еще множество генов с удивительными англо-немецко-японскими именами, такие как *radical fringe* (остаточная бахрома), *even-skipped* (парно-пропущенный), *fushi tarazu*, *hunchback* (горбун), *Kriippel* (калека), *giant* (гигант), *engrailed* (зазубренный), *knirps* (карапуз), *windbeutel* (флюгер), *cactus* (кактус), *huckebein* (хромой), *serpent* (змея), *gurken* (огурчик), *oskar* (оскар) и *tailless* (бесхвостый). Читая современные статьи по эмбриологии, иногда думаешь, будто взялся за чтение очередной новеллы Толкиена о приключениях хоббитов. Приходится освоить массу новой терминологии, чтобы понять, что к чему. Тем не менее генетика индивидуального развития полностью соответствует основным генетическим законам. Чтобы постичь чудо развития организма из одной клетки, не потребовалась ни современная ядерная физика, ни мудреная теория хаоса, ни квантовая динамика, ни новые генетические концепции. Так же, как и с генетическим кодом, проблема эмбрионального развития, которая представлялась непостижимой загадкой, оказалась вполне объяснимой последовательностью генетических событий. Все начинается с градиента химических веществ, оказывающих влияние на яйцеклетку. Под влиянием химических сигналов активизируются первые регуляторные гены, которые определяют, где у эмбриона перед и где зад. Затем последовательно от головы к хвосту включаются другие регуляторные гены, придающие каждому сегменту тела свою функциональность и специфичность. Следующая волна генов устанавливает фронтально-дорзальную полярность сегментов, и уже локальные регуляторные гены трансформируют клетки в отдельные органы и ткани.

Процесс эмбрионального развития оказался довольно простым линейным химико-механическим процессом больше в духе Аристотеля, чем Сократа. (Автор противопоставляет материалистический натурализм Аристотеля идеализму Сократа. — *Примеч. ред.*) Из простого химического градиента возникает сложный полиморфизм органов и тканей. Насколько простыми были принципы индивидуального развития, и насколько сложным и многообразным оказался конечный результат. Несмотря на простоту базовых принципов, природа все еще бросает вызов инженерам. До сих пор человеку так и не удалось сконструировать машину, которая собирала бы сама себя из запчастей.

Хромосома 13

История народов

Поразительное единообразие гомеозисных генов у червей, мух, кур и людей еще раз подчеркивает общность нашего происхождения от единого предка. Обнаружить это сходство нам позволило знание генетического кода — языка, на котором записаны прописи белков в генах. Мы сравнили «тексты» генов и обнаружили в них общие «слова». Точно так же, но в иной исторической перспективе, сравнение языков дает возможность проследить общие корни разных народов. Например, итальянский, французский, испанский и румынский языки происходят от латинского языка, на котором говорили в Древнем Риме. Историю миграции народов можно изучить, если объединить в исследовании лингвистический и генетический анализ родственных связей между людьми. Напрасно историки сетуют на отсутствие исторических документов, свидетельствующих о переселении того или иного народа в далеком прошлом. Такие документы есть. Это гены и язык, на котором мы говорим. По причинам, которые я постепенно буду раскрывать в этой главе, хромосома 13 является отличной отправной точкой для разговора о генеалогии человечества.

В 1786 году английский судья в Калькутте сэр Уильям Джонс (William Jones) созвал съезд Королевского азиатского общества (Royal Asiatic Society) и объявил о своем открытии: древнеиндийский язык санскрит является прародителем латинского и греческого языков. Благодаря тому что Джонс владел многими языками, он обнаружил сход

ство санскрита также с кельтским, готским и персидским языками. Он предположил, что все эти языки имели общее происхождение. Джонс пришел к такому заключению по той же причине, по которой современные генетики сделали вывод о существовании 530 млн лет назад округленных плоских червей — предков большинства современных животных. Этой причиной явилось сходство слов. Например, слово «три» звучит как «tres» в латинском, «treis» — в греческом и «tryas» — в санскрите. Безусловно, в отличие от генетического «языка» в разговорных языках гораздо проще происходит заимствование слов у народов, которые живут на соприкасающихся территориях. Можно

предположить, что слово «три» было занесено в санскрит из языков европейских народов. Но дальнейшие исследования подтвердили правоту Джонса. Все эти народы на огромной территории от Индии до Ирландии когда-то были одним народом и жили вместе на одной территории. Затем в ходе вековой истории миграций общий язык рассыпался на диалекты, которые стали самостоятельными языками.

Сравнив языки, мы даже можем предположить, какими были наши общие предки. Индоевропейцы примерно 8 000 лет назад начали мигрировать из своей земли обетованной, которую некоторые считают современной Украиной, но, скорее, это была территория современной Турции (во всех индоевропейских языках есть общие корни слов, обозначающих холмы и быстрые горные потоки). Наши предки занимались земледелием и скотоводством — во всех языках есть общие слова, обозначающие урожай, коров, овец и собак. Если учесть, что согласно археологическим данным земледелие в те времена только зарождалось в так называемом перекрестке изобилия — Сирии и Месопотамии, — становится понятным, что своему успеху в расселении на двух континентах наши предки обязаны владению передовой технологией тех времен — умением обрабатывать землю и выращивать урожай. Но разнесли ли они вместе со своим языком по дальним землям также свои гены? К этому вопросу мы еще вернемся чуть позже.

На родине индоевропейских народов — в Анатолии — сейчас говорят по-турецки, на языке, который не относится к индоевропейской группе и был занесен сюда позже дикими всадниками с бескрайних степей центральной Азии. Эти «алтайские» народы также владели передовой технологией — они разводили и использовали лошадей, о чем свидетельствует не только история, но и их язык. У всех народов алтайской группы много общих слов, связанных с лошадьми. Третья большая языковая группа — уральская. На языках этой группы говорят народы севера России, Финляндии, Эстонии и, как ни странно, венгры. Расселение этих народов происходило в несколько этапов, примерно в то же время, когда в Европе появились индоевропейцы. Вероятно, они тоже были обладателями какой-то передовой технологии, возможно, занимались разведением северных оленей. В классической форме уральский язык сохранился сейчас только у самоедов — оленеводов северо-западной части России.

Но если мы копнем глубже, то найдем свидетельства того, что эти три группы языков — индоевропейская, алтайская и уральская — также сходятся к одному общему языку, на котором говорили народы Евразии примерно 15 000 лет назад. Судя по общим корням во всех языках, это был народ охотников-собирателей, у которых еще не было домашних животных за исключением, возможно, собаки (волка). Нет общего мнения по поводу того, какие народы являются их прямыми потомками. Русские лингвисты Владислав Иллич-Свитыч и Агарон Долгопольский относили к афро-азиатскому семейству также арабский язык и языки Северной Африки, тогда как Джозеф Гринберг (Joseph Greenberg)

из Станфордского университета исключает эти языки, но добавляет к данному семейству языки коряков и чукчей, проживающих на северо-восточной оконечности Азии. Иллич-Свитыч даже написал небольшую поэму на неизвестном древнем «ностратическом» языке. Корни и звучание слов были выведены теоретически, на основе сравнительного анализа афро-азиатского семейства языков.

Доказательством существования древнейшего языка наших пращуров служат отдельные слова и буквосочетания, которые мало изменились за все эти тысячелетия. Например, в индоевропейских и уральских языках, а также монгольском, чукотском и эскимосском в слове «мне» присутствует звук «м», а в слове «ты» — звук «т». Множество таких примеров сводит к минимуму вероятность простого совпадения. Можно с уверенностью сказать, что португальский и корейский языки сходятся к общему предковому языку.

Каким был секрет успеха ностратического народа, мы, видимо, никогда не узнаем. Возможно, эти люди первые придумали использовать собак во время охоты или изобрели лук и стрелы. Возможно, причина их успеха была не столь материальной, а состояла в более совершенном общественном укладе, например в принятии решений путем демократического голосования. Распространившись на огромные территории, они не уничтожили коренные народы, жившие здесь до них. Достоверно известно, что баскский язык, некоторые языки Кавказа и исчезнувший этрусский язык не относятся к макросемейству ностратических языков, но зато есть четкие связи между этими языками и китайским, а также языком индейцев племени Навахо. Они образуют другое макросемейство языков на-дене. Мы вплотную подошли к одной спекулятивной идее. Известно, что баски, которые сейчас сохранились в Пиренейских горах (горы всегда были закоулками на путях великих переселений, где находили прибежище потомки давно исчезнувших народов), когда-то населяли гораздо большую территорию, о чем свидетельствуют названия местностей. Интересно, что эта территория совпадала с областью распространения кроманьонской наскальной живописи. Являются ли баскский язык и язык навахо лингвистическими окаменелостями первых кроманьонцев, которые вытеснили неандертальцев из Евразии? Являются ли носители этих языков прямыми потомками мезолитических людей, на смену которым затем пришли люди неолита, говорящие на индоевропейских языках? Скорее всего, нет, но все же небольшая вероятность этого сохраняется.

В 1980-х годах великий итальянский генетик Луиджи Лука Кавалли-Сфорца (Luigi Luca Cavalli-Sforza), вдохновленный открытиями лингвистов, задался очевидным вопросом: соответствуют ли языковые границы генетическим? Границы распространения генов, безусловно, более размыты в результате смешанных браков. Отличия между немцами и французами в генетическом плане гораздо менее очевидны, чем различия в языке.

Тем не менее некоторые закономерности начали проявляться. Собрав множество примеров «классического полиморфизма» генов в популяциях людей и обработав эти данные с помощью статистического метода основных компонентов, Кавалли-Сфорца обнаружил в Европе пять центров, из которых происходило распространение полиморфных генов разных типов. Плавный градиент генетического полиморфизма с юго-востока Европы в направлении северо-запада отображает путь расселения в Европу из Средней Азии земледельцев во времена неолита. На пути генетического маршрута были обнаружены археологические свидетельства — стоянки древних земледельцев, которые появились в Европе примерно 9 500 лет назад. Этот генетический тренд обуславливает 28% генетического полиморфизма у современных европейцев, / (ругой резкий градиент полиморфизма на северо-востоке Европы соответствует расселению народов уральской языковой группы. Влиянием расселения этих народов объясняется 22% варьирования генов у европейцев. Третий градиент, который вдвое слабее предыдущего, расходится концентрическими кругами от украинских и донских степей. Этот градиент соответствует расселению кочевников, пришедших в Европу за 3 000 лет до нашей эры из междуречья Волги и Дона. Четвертая область генетического разнообразия представлена множеством вкраплений в Греции, Южной Италии и в Западной Турции и, вероятно, отображает распространение античных греческих мегаполисов во втором и первом тысячелетиях до нашей эры. Наиболее интригующим является едва вырисовывающийся пятый центр распространения необычных генов в районе древней страны басков в Северной Испании и в Южной Франции. Это еще раз подтверждает тот факт, что баски являются древним донеолитическим народом, выстоявшим под напором индоевропейцев (Cavalli-Sforza L. 1998. The DNA revolution in population genetics. *Trends in Genetics* 14: 60-65).

Другими словами, генетика подтвердила лингвистические гипотезы о том, что расселение и миграции древних народов, вооруженных новыми технологиями, сыграли огромную роль в эволюции человечества. генетические границы не так резки, как лингвистические, благодаря чему генетический анализ позволяет раскрыть больше нюансов истории народов. Даже в пределах одной страны генетический полиморфизм часто совпадает с языковым. Например, в родной для Кавалли-Сфорца Италии есть островки генетического полиморфизма, которые соответствуют древней стране этрусков, Лигурии и Генуи, жители которых говорят на наречии, не относящемся к индоевропейскому семейству языков, а также древним греческим мегаполисам на юге Италии. Вывод прост: люди и их язык идут по земле вместе.

Археологи могут проследить время появления в Европе земледельцев неолита, кочевников и древних мадьяр. Но как это происходило? Они просто расширяли свои территории или мигрировали? Повстречалось ли им на новых землях коренное население? Что произошло с коренным населением, были ли они все уничтожены или ассимилировались с пришельцами? Или может

пришельцы взяли себе в жены местных женщин, а мужчин убили? А может, расселялись не люди, а их культура находила все больше приверженцев, и вместе с новыми технологиями распространялся и язык? Все модели возможны. Например, в Америке XVIII века коренное население было почти полностью уничтожено европейцами как в генетическом, так и в лингвистическом плане, тогда как в Мексике в XVII веке процесс больше напоминал смешение. В XIX веке в Индии широко распространился английский язык, но это практически не сопровождалось генетическим кровосмешением.

Генетический анализ позволяет нам лучше понять, какая из моделей экспансии больше применима к древним историческим событиям. Плавный генетический градиент, направленный с юго-востока к северо-западу Европы лучше всего объясняется моделью диффузного проникновения в Европу первых земледельцев неолита. Гены земледельцев с юго-запада смешивались с генами коренного населения, поэтому генетический полиморфизм постепенно сглаживается по мере продвижения на северо-запад. Это указывает на многочисленные смешанные браки между пришельцами и коренным населением. Кавалли-Сфорца предположил, что, вероятнее всего, мужчины-земледельцы брали себе в жены местных женщин из племен охотников и собирателей, но не наоборот. То же самое сейчас происходит в центральной Африке между чернокожими крестьянами и пигмеями, ведущими полудикий образ жизни в джунглях. Земледельцы, которые могли прокормить несколько жен и рассматривали охотников как дикарей, никогда бы не позволили своим дочерям выйти замуж за дикого охотника, но были не прочь занять себе в жены красавицу-дикарку.

Вторжение более развитой цивилизации сопровождалось закреплением на территории нового языка. Браки между пришлыми мужчинами и коренными женщинами вели к смешению всех генов за исключением тех, которые находятся на хромосоме Y. Так произошло на территории современной Финляндии. Финны генетически почти не отличаются от соседних народов, исключение составляет лишь хромосома Y. Гены только этой хромосомы однозначно указывают на североазиатское происхождение финнов. Когда-то в далеком прошлом на территории современной Финляндии с коренным индоевропейским населением произошло наложение языка уральской группы и уральской Y-хромосомы. Весьма интересный факт был обнаружен в ходе популяционных генетических исследований. Оказалось, что скорость распространения генов митохондрий, передающихся только по женской линии, во много раз превосходит скорость распространения мужских генов на хромосоме Y. Это связано с тем, что в человеческом обществе обычно жена уходила к мужу (или выкрадывалась) из своей семьи, а не наоборот (Jensen M. 1998. All about Adam. *New Scientist*, 11 July: 35-39).

Но какое отношение ко всему этому имеет хромосома 13? Так случилось, что

на этой хромосоме оказался известный ген $BRCA_2$, который тоже многое может рассказать о генеалогии людей. $BRCA_2$ был вторым по счету геном «рака молочной железы», обнаруженным в 1994 году. Довольно редкая мутация этого гена делает женщин несколько более предрасположенными к данному заболеванию. Ген был обнаружен в результате изучения нескольких исландских семей, в которых в ряде поколений женщины страдали раком груди. Исландия — это уникальная естественная генетическая лаборатория, поскольку все ее население произошло от небольшой группы норвежцев, высадившихся здесь в 900-х годах нашей эры. Уровень иммиграции на протяжении последующих веков был низким. Поэтому родословная практически всех 270 000 жителей острова начинается от тех нескольких тысяч норвежцев, появившихся здесь до наступления «малого ледникового периода» средних веков. Одиннадцать веков изоляции и опустошительные эпидемии XIV столетия сделали остров заповедным местом для охотников за генами. Несколько предприимчивых исландских генетиков, получивших образование в США, вернулись на родину и открыли частную клинику по выявлению родословной исландских семей по генетическим маркерам.

В двух местных семьях частые случаи рака молочной железы прослеживались во многих поколениях вплоть до 1711 года. В обеих семьях была обнаружена одна и та же мутация — делеция (недостаток) пяти «букв» в тексте гена $BRCA_2$ после 999-й «буквы». Другая мутация в этом же гене — делеция 6 174-й «буквы» — характерна для потомков евреев ашкенази. Примерно 8% случаев рака молочной железы у евреек ашкенази в возрасте около 42 лет связаны с этой мутацией, и еще 20% случаев связаны с мутацией в гене $BRCA_1$, который находится на хромосоме 17. И вновь генетические заболевания стали результатом продолжительного инбридинга, хотя и не в таких масштабах, как в Исландии.

Генетическая чистота евреев связана с многовековой практикой неприятия иноверцев и отвержения тех, кто женился на чужеземке. Наиболее последовательные иудеи, к которым относятся евреи ашкенази, также стали объектом пристального изучения генетиков. В США даже был создан комитет по предупреждению генетических заболеваний евреев (the Committee for the Prevention of Jewish Genetic Disease), в задачи которого, в частности, входит генетический анализ крови у школьников. Впоследствии, когда дети вырастают, прежде чем разрешить им вступление в брак, брачные агенты запрашивают в базе данных результаты анализа, где они хранятся под анонимными индивидуальными номерами каждого школьника. Если у обоих брачующихся будут обнаружены одинаковые мутации, ведущие к болезни Тея-Сакса (детское слабоумие) или муковисцидозу, то в браке молодым откажут. Практические результаты работы этого комитета, который остро критиковался в *New York*

Times в 1993 году как «неоевгенический», впечатляют своей эффективностью. Муковисцидоз был практически искоренен у еврейского населения США (сведения приводились в Интернет-издании HMS Beagle: *The Biomednet Magazine*, www.biomednet.com/hmsbeagle, issue 20, November 1997).

Таким образом, география распространения генов представляет не только академический интерес. Болезнь Тея-Сакса является результатом генетической мутации, которая довольно часто встречается у евреев ашкенази по причинам, о которых мы говорили при рассмотрении хромосомы 9. Мутация Тея-Сакса на одной хромосоме делает людей несколько более устойчивыми к туберкулезу, что отражает историю жизни и болезней этого народа. Скученные в гетто на протяжении нескольких последних столетий, евреи ашкенази были особенно подвержены туберкулезу, поэтому не удивительно, что в их геноме накопились гены, препятствующие данному заболеванию. Хотя ценой этой защиты была повышенная смертность детей от генетического заболевания.

До сих пор нет такого простого объяснения факта распространения мутации на хромосоме 13 у ашкенази, результатом которой становится рак молочной железы. Скорее всего, у этого и у всех остальных расовых и этнических особенностей генома есть свой практический смысл. Составление полной генетической карты мира позволит лучше понять тенденции и процессы как древней, так и недавней истории человечества.

Рассмотрим два интересных примера: употребление алкоголя и молока. Способность употреблять большие объемы спиртного во многом зависят от работы гена на хромосоме 4, кодирующего синтез фермента алкогольдегидрогеназы. У многих людей есть врожденная способность при необходимости быстро наращивать производство этого фермента — результат тяжелой многовековой практики. Люди, у которых данный фермент плохо работал, деградировали и умирали от алкоголизма. Способность к потреблению спиртных напитков была эволюционно прогрессивной, поскольку спирт убивал микробов, вызывавших опустошительные эпидемии дизентерии и других желудочно-кишечных инфекций у оседло живущих средневековых земледельцев. «Не пейте сырую воду» — предупредят вас в любом туристическом агентстве перед поездкой в тропические страны. Помимо бутылкированной воды безопасными напитками являются кипяченая вода и спиртные напитки. До XVIII столетия включительно богатые европейцы пили только вино, пиво, кофе и чай. Употребление любых других напитков было чревато опасностью кишечных инфекций. (Опасность прошла, но привычка осталась.)

Однако скотоводы и кочевники, во-первых, не выращивали растений, пригодных для ферментации и, во-вторых, не нуждались в стерилизации напитков, так как жили обособленно поблизости от незагрязненных природных источников. Не удивительно, что коренные жители Австралии и Америки

оказались столь восприимчивы к алкоголизму. У них нет ферментов для быстрого расщепления этанола.

Подобную эволюцию пережил другой ген на хромосоме 1, ответственный за синтез лактазы. Этот фермент необходим для расщепления лактозы— молочного сахара.

Мы все рождаемся с данным геном, который активно работает, пока мы маленькие. Но у большинства людей и всех остальных млекопитающих этот ген выключается по мере взросления. Это объясняется тем, что млекопитающие употребляют молоко только в младенчестве. В дальнейшем нет смысла тратить энергию на синтез ненужного фермента. Но несколько тысяч лет назад древние люди научились получать молоко от домашних животных и стали родоначальниками молочной диеты. Вкусное и полезное для детей молоко оказалось трудным для переваривания взрослым организмом продуктом ввиду отсутствия лактазы. Один из способов превращения молока в диетическую пищу состоял в том, чтобы дать бактериям съесть всю лактозу, оставив остальные питательные вещества человеку. Так появился сыр, содержащий мало лактозы и одинаково хорошо усваиваемый как детьми, так и взрослыми.

Случайно в результате мутации в одном из регуляторных генов, чей продукт выключал ген лактазы, фермент стал синтезироваться на протяжении всей жизни. К радости изготовителей кукурузных и пшеничных хлопьев, которые подают к завтраку с молоком, большинство европейцев унаследовали эту мутацию. Примерно 70% европейцев легко усваивают молоко в зрелом возрасте, тогда как в отдельных частях Африки, Восточной и Центральной Азии, а также Океании только 30% населения имеют необходимый фермент. Частота мутаций может существенно меняться даже в смежных районах. Возникает вопрос: каковы причины, которые заставляли разные народы переходить на молочную диету?

Существует три основные гипотезы на эту тему. Первая и наиболее очевидная состоит в том, что пастухи и кочевники переходили на молочную пищу, чтобы разнообразить свое убогое питание на пастбищах. Во-вторых, переход на молочную диету мог стимулироваться недостатком солнца, и, следовательно, витамина D. Витамин D вырабатывается под воздействием солнечных лучей но, кроме того, им богато молоко. Основой для этой гипотезы послужил тот факт, что сырое молоко больше пьют в Северной Европе, тогда как жители Средиземноморья предпочитают сыры. Третья причина характерна для засушливых районов, где молоко могло быть дополнительным источником жидкости. Например, много молока потребляют бедуины и туареги Сахары.

Два биолога собрали сведения о потреблении молока у 62 народов и народностей, чтобы найти статистическое подтверждение этим гипотезам. Они не обнаружили четкой корреляции между потреблением молока и широтой

местности, или особенностями ландшафта, что снижает вероятность второй и третьей гипотез. Но потребление молока существенно возросло у тех народов, чьи предки были скотоводами, как, например, народ тутси в центральной Африке, фуланы из западной Африки, народы пустынь (бедуины и туареги), ирландцы, чехи и испанцы, — у всех этих народов практически нет ничего общего за исключением того, что их предки пасли отары овец, стада коров, или держали коз. Эти народы являются чемпионами в потреблении молока на душу населения (Holden C., Mace R. 1997. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. *Human Biology* 69: 605-628).

Есть свидетельства в пользу того, что эти народы сначала научились скотоводству, а потом уже пристрастились к молочной диете. Сомнительно, чтобы они перешли к скотоводству из-за генетической предрасположенности к потреблению молока. Это важное открытие, показывающее, как культурно-социальные изменения в обществе ведут к генетическим изменениям. Гены могут включаться и выключаться под влиянием волевых решений индивидуума. Перейдя к скотоводству, люди самостоятельно создали новый эволюционный тренд. Это звучит почти так же, как эволюционные ереси ламаркистов о том, что кузнец, нарастивший бицепсы тяжелым трудом, может передать этот признак своему сыну по наследству. Это, конечно, не так. И все же следует признать, что смена образа жизни создает эволюционный прессинг на геном, результатом которого становится генетическое разнообразие популяций нашего вида.

Хромосома 14

Бессмертие

Мы рождаемся и умираем, но геном бессмертен. Заглянув в прошлое, вы увидите непрерываемую цепь 50 млрд поколений, растянувшихся на 4 млрд лет эволюции жизни на Земле. Древнейшие гены первых живых организмов все еще работают в наших клетках. Не было ни одного разрыва или фатальной ошибки в цепи жизни. Но бессмертие в прошлом, как скажет вам любой биржевой брокер, не гарантирует бессмертия в будущем.

Предком не так то просто стать. На страже стоит естественный отбор и отсеивает все слабые звенья цепи. Если бы это было не так, эволюция утратила бы свою адаптивную прогрессивность. Если человечество проживет еще миллион лет, генетического следа многих из тех, кто живет сегодня, не будет в будущем. Ряд генетических ветвей усохнут и сломаются, не оставив потомков. Когда-нибудь человек как вид может исчезнуть с лица Земли. Большинство видов на Земле существовали не более 10 млн лет, и многие не оставили после себя никаких дочерних видов. Нашему виду уже около 5 млн лет, и никаких новых видов людей от нас пока не произошло. Если человечество погибнет, то все наши гены исчезнут и никогда больше не повторятся. Но пока существует жизнь на Земле, у всех живых организмов будут родители и предки, уходящие

беспрерывной цепью вглубь времен к самому первому организму, появившемуся на нашей планете.

Но если геном бессмертен, почему умирает тело? Четыре миллиарда лет не затерли «текст» генома (во многом благодаря тому, что он записан в цифровой форме), но каждый

год жизни делает наше тело менее гибким и подвижным. Менее 50 циклов делений хватает для того, чтобы оплодотворенная клетка превратилась в организм, и еще 100 циклов делений обеспечивают регенерацию кожи и органов у взрослого человека в течение всей его жизни. Есть старая сказка о восточном императоре, который решил одарить ученого математика за услугу всем, что тот пожелает. Математик попросил положить на первую клеточку шахматной доски одно зернышко риса, на вторую — два, на третью — четыре, на четвертую — восемь и т.д. Императору показалось, что он легко рассчитается с мудрецом, но для заполнения 64 клеток ему понадобилось бы около 20 миллионов миллионов миллионов зернышек риса. Несмотря на все богатства императора, задача оказалась невыполнимой. Так же и с клетками тела человека. Яйцеклетка делится один раз, затем каждая дочерняя клетка делится опять и т.д. На 47-м цикле деления тело будет состоять более чем из 100 триллионов клеток. Поскольку многие клетки органов скоро прекращают делиться, для наполнения тела необходимым количеством клеток требуется около 50 циклов делений. Однако некоторые клетки продолжают делиться всю жизнь, обеспечивая регенерацию тканей и органов. В течение жизни человека такие клетки проходят более сотни циклов деления, но потом умирают. Сотни операций копирования вымарывают «текст» генома. Но ведь мы только что сказали, что 50 млрд операций копирования за всю историю жизни на Земле не испортили «текст» самых первых генов. В чем же разница?

По крайней мере часть ответа на этот вопрос кроется в хромосоме 14 в виде гена *TER*. Продуктом этого гена является белок, который входит в состав одной из самых удивительных биохимических машин — теломеразы. Отсутствие теломеразы в клетках ведет к старению. Добавление теломеразы делает некоторые клетки бессмертными.

История началась в 1972 году с подачи одного из первооткрывателей структуры ДНК — Джеймса Уотсона (James Watson). Уотсон заметил, что белковая машина копирования ДНК, называемая полимеразой, не может начать считывание ДНК с самого начала. Молекуле полимеразы сначала нужно прикрепиться к цепи ДНК, в результате какая-то часть нуклеотидов оказывается за активным центром полимеразы и не копируется. Каждый раз скопированный текст становится чуть короче оригинала. Представьте себе копировальную машину, которая обеспечивает идеальное качество, но всегда начинает копирование текста со второй строки и заканчивает на предпоследней строке.

Единственный способ справиться с такой ненормальной машиной — это заполнить первую и последнюю строки бессмысленными повторами букв, которые не жалко потерять. Именно так и поступают хромосомы. Каждая хромосома представляет собой длинную страницу текста, который копируется полимеразой полностью, за исключением самого начала и самого конца. Поэтому на своих концах хромосомы содержат бессмысленный текст более чем из тысячи повторов «фразы» TTAGGG. Эти повторяющиеся фрагменты ДНК называются теломерами. Благодаря наличию теломер на концах хромосомы неуклюжесть полимеразы не приводит к потере жизненно важной информации. Как металлический наконечник на конце шнура, теломеры предохраняют хромосому от изнашивания.

Но каждый раз после копирования хромосомы число теломер на концах уменьшается. После снятия сотни копий хромосома становится настолько короткой, что под угрозой оказываются важные гены. В среднем теломерные концы хромосомы уменьшаются на 31 «букву» в год, но в тканях с высокой скоростью деления концы хромосом «сгорают» значительно быстрее. Вот почему клетки стареют и умирают к определенному возрасту. Возможно, по этой же причине стареет и наше тело, хотя по данному вопросу между учеными продолжаются жаркие споры. К восьмидесяти годам на концах хромосом остается в среднем $\frac{5}{8}$ от числа теломер, которые были при рождении

(Slagboom P. E., Droog S., Boomsma D. I. 1994. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *American Journal of Human Genetics* 55: 876-882).

Но почему гены не теряются в яйцеклетках и сперматозоидах, прародителях всех остальных клеток организма? В этих клетках неустанно работает теломераза, наращивания горящие концы хромосомы за счет добавления новых теломер. Теломераза, обнаруженная в 1984 году Кэролом Грейдером (Carol Greider) и Элизабет Блэкберн (Elizabeth Blackburn), оказалась затейливым созданием. Это соединение содержит в себе молекулу РНК, которая используется в качестве шаблона для копирования теломер, а сам белок очень напоминает уже известную вам обратную транскриптазу, благодаря которой ретровирусы и транспозоны приумножают свое число (см. главу 9). Одни считают теломеразу предшественницей всех ретровирусов и транспозонов, исходной системой копирования РНК в ДНК. Другие рассматривают теломеразу как реликт РНК-овой эпохи жизни на Земле — первый организм, в основе которого лежал комплекс из молекул РНК и белка (Lingner J. et al. 1997. Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science* 276: 561-567).

Еще следует отметить одну интересную особенность: «фраза» TTAGGG, которая повторяется несколько тысяч раз на концах хромосом, совершенно одинакова у всех млекопитающих. Более того, она одинакова у всех животных и

грибов, начиная от простейшей трипаномы, вызывающей сонную болезнь, или плесени *Neurospora*. У растений эта «фраза» отличается лишь дополнительной буквой Т в начале: TTTAGGG. Совпадение не случайно. Теломераза использовалась еще у самых древних организмов, и шаблонная РНК с тех пор почти не изменилась. Интересный факт, у реснитчатых простейших — шустрых инфузорий, покрытых пропеллерами ресничек, — для теломеразы используется несколько иной текст: TTTTGGGG или TTGGGG. Другая особенность реснитчатых простейших состоит в варьировании генетического кода, постоянного для всех остальных организмов. Все больше накапливается данных, свидетельствующих, что инфузории выпадают из общего ствола жизни. Мое личное мнение состоит в том, что они произошли от самых первых форм жизни, возможно, еще до появления бактерий. Вполне вероятно, что инфузории

являются живыми ископаемыми, произошедшими непосредственно от Луки — общего предка всех живых организмов. Хотя, соглашусь, за этой версией пока нет экспериментально подтвержденных фактов (Clark M. S., Wall W.J. 1996. *Chromosomes: the complex code*. Chapman and Hall, London).

Как это не иронично, но теломераза была выделена и хорошо изучена не у человека, а как раз у инфузорий. Нам до сих пор не известно, какие белки объединяются вместе в составе теломеразы у человека. Вполне вероятно, что теломераза млекопитающих может сильно отличаться от теломеразы инфузорий. Некоторые скептики называют тело- меразу «мифическим ферментом», поскольку ее так трудно выделить из клеток человека. У инфузорий, хранящих свои гены на тысячах маленьких хромосом, на концах каждой из которых расположены теломеразы, выделить этот фермент значительно проще. Ген теломеразы млекопитающих был впервые найден канадскими учеными в базе данных генов мыши по аналогии с геном инфузорий. Затем уже похожий ген был обнаружен в геноме человека. Группа японских ученых определила место гена теломеразы на хромосоме 14. Гену было присвоено имя TEP-i, что означает первый тело- меразный белок (first telomerase-associated protein). Хотя этот белок действительно является необходимой составной частью теломеразы, похоже, что обратная транскриптазная активность восстановления концов хромосом связана не с ним. Уже найден подходящий кандидат на эту роль, но нахождение гена на хромосомах человека на момент написания этой книги еще не было установлено (Harrington L. et al. 1997. A mammalian telomerase-associated protein. *Science* 275:973-977; Saito T. et al. 1997. Comparative gene-mapping of the human and mouse TEP-i genes, which encode one protein component of telomerases. *Genomics* 46: 46-50).

Сейчас уже известны все гены теломеразы у человека: TEPi, TER(template-containing telomerase RNA - шаблонная РНК теломеразы) и TERT(telomerase reverse transcriptase — обратная транскриптаза теломеразы), а также регуляция этих генов у эмбрионов и в раковых клетках (Cong Y. S. et al. 2002.

Среди всех прочих генов гены теломеразы в наибольшей степени подходят под определение «гены молодости». Теломераза является настоящим эликсиром вечной жизни для клеток. Исследователь Кол Харли (Cal Harley), который впервые установил факт укорачивания теломеразных хвостов у хромосом при делении, основал свою компанию Geron Corporation, основной целью которой стало изучение теломеразы. В августе 1997 года мир облетела новость, что в Geron удалось клонировать часть теломеразы. Цена акций компании сразу удвоилась, не столько из-за ожиданий, что это открытие принесет нам вечную молодость, сколько из-за того, что изучение теломеразы открывает перед нами новые перспективы в борьбе с раком. Раковые клетки не могут жить без теломеразы.

Исследователи компании Geron продолжили работу по созданию бессмертных клеток с помощью теломеразы. В одном из экспериментов были взяты две лабораторные культуры клеток, в которых отсутствовал ген теломеразы. Внедрение этого гена в клетки вело к тому, что они становились способными делиться бесконечно, не теряя своей молодости, тогда как контрольные культуры клеток давно умерли. К моменту написания этой книги срок жизни клеток с теломеразой уже в 20 раз больше срока, отведенного им природой, и нет ни малейших признаков уменьшения скорости их деления (Bodnar A. G. et al. 1998. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279: 349-352).

В организме человека ген теломеразы выключен во всех тканях за редким исключением, но этот ген активно работает в организме эмбриона. С момента выключения гена теломеразы жизнь человека «ставится на стрелку». С этого времени длина теломер на концах хромосом отмеряет число делений в клетках разных тканей, и в определенный момент укорачивание хромосом с концов достигает предела, за которым следует смерть клеток. У микробов никогда не включается отсчет числа делений, поскольку ген теломеразы никогда не выключается. В злокачественных раковых клетках этот ген включается повторно. В линии мышинных клеток с целенаправленно разрушенным одним из генов теломеразы теломеры на концах хромосом прогрессивно укорачивались (Niida H. et al. 1998. Severe growth defect in mouse cells lacking the telomerase RNA component. *Nature Genetics* 19: 203-206).

*Под микробами Ридли, вероятно, подразумевает простейших. В клетках бактерий нет теломеразы, поскольку у кольцевых бактериальных хромосом нет концов, и процесс копирования происходит без потери данных. Даже в тех редких случаях, когда у бактерий встречаются линейные хромосомы (например, у *Agrobacterium tumefaciens*), им все равно как-то удается обойтись без*

Похоже, что отсутствие теломеразы является основной причиной, ведущей к старению и умиранию клеток. Но является ли это причиной старения и умирания всего организма? Есть одно свидетельство в пользу данного утверждения: клетки стенок артериальных сосудов обычно имеют более короткие теломеры, чем клетки стенок вен. Это отражает более напряженный рабочий ритм артерий в условиях постоянно меняющегося повышенного давления крови. Клетки артерий растягиваются и сжимаются при каждом ударе сердца, что ведет к их быстрому износу и замене новыми быстро делящимися клетками. Именно постоянное деление клеток в стенках артерий ведет к быстрому укорачиванию длины теломер и старению клеток. Вероятно, именно поэтому мы чаще страдаем от проблем с артериями, чем от проблем с венами (Chang E., Harley C. B. 1995. *Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 92:11190-11194).

Старение мозга так просто не объяснить, поскольку нервные клетки в течение жизни человека не делятся. Но этот пример не оказался смертельным ударом для тех, кто считал отсутствие теломеразы причиной старения. Вспомогательные клетки мозга, так называемые глиальные клетки, делятся довольно активно, а их теломеры укорачиваются. Впрочем, мало кто из ученых разделяет версию о том, что накопление «старых» клеток с сожженными концами хромосом является основной причиной старения организма. Большинство неприятных вещей, ассоциируемых со старостью, таких как рак, дряхление и ослабление тонуса мышц, окостенение сухожилий, седые волосы, снижение эластичности кожи, не имеют ничего общего с проблемой деления клеток. В случае с раком проблема как раз и состоит в том, что клетки делятся слишком активно.

Кроме того, виды животных сильно разнятся по продолжительности жизни. Более крупные животные, например слон, живут обычно дольше мелких животных, что может показаться странным, так как для того чтобы вырос слон, требуется значительно больше делений яйцеклетки, чем для получения мыши. Это противоречит теории о том, что деление клеток ведет к их старению. Малоподвижные животные, такие как черепахи и ленивцы, живут дольше. Эти наблюдения ведут к следующему выводу, настолько простому, что он не может быть неверным, и врачи это подтвердят: всем животным отпущено одинаковое число дыханий. Слон живет дольше мыши, но и пульс у него значительно медленнее. Если жизнь измерить числом дыханий, то окажется, что продолжительность жизни у слона и мыши одинакова.

И все было бы хорошо с теорией, если бы не исключения, касающиеся прежде всего летучих мышей и птиц. Миниатюрные летучие мыши, даже те, которые не впадают зимой в спячку, могут жить до 30 лет, и в течение всей

жизни они едят, дышат и качают кровь с невероятной частотой. Птицы, чья кровь на несколько градусов теплее нашей, в крови которых сахара вдвое больше, чем у нас, и потребление кислорода не сравнимо с таковым ни у одного из млекопитающих, обычно проживают длинную жизнь. Существуют две известные фотографии, на которых изображен шотландский орнитолог Джордж Даннет (George Dunnet) с одним и тем же буреvestником на руке, но фотографии сделаны в 1950 и 1992 году. Буреvestник выглядит совершенно одинаково на обеих фотографиях, чего нельзя сказать о профессоре Даннете.

На выручку биохимикам и врачам, у которых не получалось разгадать секрет старения, пришли эволюционисты.

Дж. Б. С. Холдейн (J. B. S. Haldane), Питер Мидэвор (Peter Medawar) и Джордж Уильямс (George Williams) независимо друг от друга сделали один и тот же вывод о причинах старения. Каждый вид наделен своей программой старения, которая зависит от того, в каком возрасте особи этого вида продолжают размножаться. Естественный отбор тщательно выметает все генетические дефекты, которые могут повредить телу до или во время репродуктивного периода. Так происходит потому, что особи с дефектами в генах оставляют меньше потомства или не оставляют его совсем. Но естественный отбор не может повлиять на гены, которые ведут к разрушению организма уже после прекращения репродуктивного периода, поскольку такие мутации никак не могут повлиять на число потомков. Возьмем, к примеру, буреvestника Даннета. Он живет так долго, потому что в жизни буреvestника нет таких естественных врагов, как кошки и совы для мыши. Мышь в естественных условиях вряд ли проживет дольше трех лет, поэтому гены, которые приводят мышь к гибели на четвертый год, никак не контролируются естественным отбором. Буреvestники продолжают размножаться и в 20 лет, поэтому гены, вредящие 20-летней птице, все еще находятся под прессом естественного отбора.

Эта теория подтверждается результатами одного наблюдения, описанного Стивеном Аустэдом (Steven Austad). Исследователь изучал животный мир острова Сапело (Sapelo), который находится в пяти милях от береговой линии Джорджии в Соединенных Штатах Америки. На острове обитает популяция виргинийских опоссумов, изолированных от материка в течение 10 000 лет. Опоссумы, как и все сумчатые, живут недолго. В возрасте 2 лет они уже обычно умирают, став жертвами катаракты, артритов, лишая и разнообразных паразитов. Но такая судьба уготовлена лишь избранным долгожителям, поскольку до 2-летнего возраста опоссумы уже успевают попасть под грузовик или стать обедом для койота или филина. На острове Сапело, где естественных врагов у опоссумов нет, они доживают до старости, и поэтому в поле зрения естественного отбора попадает здоровье опоссумов после 2 лет. Больше потомства стали оставлять те особи, которые медленнее старели. Это и обнаружил Аустэд на Сапело. Опоссумы там не только живут дольше, но и медленнее стареют. Они

продолжали размножаться после 2-летнего возраста — что практически невозможно для материковых опоссумов, — оставаясь при этом значительно гибче и подвижнее своих однолеток с большой земли (Austad S. 1997. *Why we age*. John Wiley, New York).

Эволюционная теория старения очень хорошо объясняет тенденции старения у разных видов. Становится понятным, почему долго живущие виды имеют большие размеры (слон), хорошо защищены (черепаха и дикобразы) или способны избегать хищников (летучие мыши и летучие рыбы). Во всех случаях снижение вероятности гибели от несчастных случаев или хищников повышает степень естественной селекции тех версий генов, которые способствуют увеличению продолжительности жизни.

Предки людей на протяжении нескольких миллионов лет были достаточно большими, успешно использовали орудия для самообороны (даже шимпанзе умеют отгонять леопарда с помощью палок), поэтому в меньшей степени страдали от хищников. Результатом стало замедление старения и существенное увеличение продолжительности жизни. Детская смертность в возрасте до 5 лет снизилась до 50%, что звучит шокирующе для современного общества, но в действительности значительно ниже детской смертности у других видов в естественных условиях. Наш предок каменного века начинал половую жизнь примерно в 20 лет, репродуктивный период продолжался до 35 лет, и еще около 20 лет уходило на воспитание детей, после чего в 55 лет человек вполне мог умереть без ущерба для популяции. Не удивительно, что в возрасте от 55 до 75 лет мы начинаем сидеть, слабеть, терять гибкость, слепнуть и глохнуть. В одночасье начинают приходить в упадок все системы нашего организма. Так, когда-то рабочие автомобильных заводов Детройта ходили по свалкам и смотрели, какие запчасти в старых автомобилях все еще сохранили пригодность. Потом на заводе для этих запчастей снижали требования к качеству. Нет смысла тратить деньги на производство таких надежных деталей, которые переживут сам автомобиль. Мать Природа сконструировала все органы таким образом, чтобы они могли служить нам до тех пор, пока мы не увидим наших детей самостоятельными, но не дольше.

В результате естественного отбора длина теломер на наших хромосомах рассчитана на 75-90 лет жизни. Еще пока нет никаких научных подтверждений, но вполне возможно, что у буреветника и черепахи теломеры от рождения длиннее, а у опоссума — короче. Не исключено, что индивидуальные различия в продолжительности жизни также могут быть связаны с длиной теломерных хвостов на концах хромосом. То, что индивидуальные различия существуют, уже было доказано. Число копий теломеры у разных людей может колебаться от 7 000 до 10 000, причем длина теломерных окончаний наследуется. Возможно, что именно этим объясняются факты долгожительства членов отдельных семей, или даже представителей отдельных народов. Наверное, у француженки Жанны

Кальман (Jeanne Calment) из Арля (Aries), которая в феврале 1995 года отметила свое 120-летие, на концах хромосом было гораздо больше повторов «фразы» TTAGGG, чем у многих из нас. Она умерла на 122-м году жизни, а ее брат дожил до 97 лет (Slagboom P. E., Droog S., Boomsma D. I. 1994. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *American Journal of Human Genetics* 55: 876-882).

Но, скорее, мадам Калман следует благодарить за долгую жизнь не теломеры, а другие свои гены. Длинные теломеры не помогут больному организму. Они будут быстро укорачиваться, поскольку для регенерации поврежденных тканей необходимо быстрое деление клеток. У больных с синдромом Вернера, организм которых быстро и преждевременно стареет, действительно теломеры сокращаются со значительно большей скоростью, но при рождении они были примерно такой же длины, как у других людей.

Их быстрое расходование, вероятно, связано с тем, что организму постоянно приходится устранять повреждения тканей, причиненные возникающими в большом количестве свободными радикалами — атомами с синглетными электронами, образующимися во время неконтролируемого окисления. Атомарный кислород — это агрессивное соединение, о чем вам засвидетельствует любой заржавевший железный предмет. Большинство мутаций, влияющих на продолжительность жизни, по крайней мере у мух и червей, связаны с генами, имеющими отношение к ингибированию образования свободных радикалов, т.е. они связаны с предотвращением повреждений, а не продлением жизни клеток, занятых устранением повреждений. Отбор червей нематод по одному гену позволил ученым вывести такую линию долгожителей, что они жили бы до 350 лет, если спроецировать продолжительность жизни червя на продолжительность жизни человека. Майкл Роуз (Michael Rose) в течение 22 лет проводил селекцию мушек дрозофил, отбирая для спаривания наиболее долго живущих особей. Мушки его породы, которую он назвал Мафусаил в честь библейского героя, живут 120 дней, что вдвое превышает срок жизни их диких сородичей. Они приступают к размножению в возрасте, когда дикие мушки уже обычно умирают. При этом нет свидетельств того, что уже достигнут предел продолжительности жизни. Изучая во Франции геномы людей, перешагнувших столетний рубеж, ученые обратили внимание на три версии гена, лежащего на хромосоме 6, который выглядит несколько иначе у долгожителей. Интересно, что один вариант гена был характерен для мужчин-долгожителей, а другой — для женщин (Ivanova R. et al. 1998. HLA-DR alleles display sex-dependent effects on survival and discriminate between individual and familiar longevity. *Human Molecular Genetics* 7: 187-194).

Старение оказалось именно тем признаком, который находится под контролем многих генов. Джордж Мартин (George Martin) подсчитал, что на процесс старения у человека влияют до 7 000 генов, т.е. 10% от общего числа

Поэтому абсурдно называть какой-то отдельный ген геном старения. Старение представляет собой практически одновременное разрушение многих систем организма, так что любой ген, определяющий функциональность той или иной системы, можно отнести к генам старения. И здесь есть своя эволюционная логика. Любой ген безнаказанно может накапливать в себе мутации, если их разрушительное влияние проявится уже после окончания репродуктивного периода жизни (Austad S. 1997. *Why we age*. John Wiley, New York).

Совсем не случайно получилось, что бессмертные линии клеток человека, поддерживаемые в лабораториях всего мира, произошли из раковых опухолей. Наиболее известная из них — линия HeLa, выделенная из опухоли шейки матки пациентки Генриетты Лэкс (Henrietta Lacks), чернокожей женщины, умершей в 1951 году. Ее раковые клетки настолько бурно пролиферируют, что часто загрязняют другие лабораторные образцы и подавляют рост любых других культур в чашках Петри. В 1972 году случайным образом они оказались в одной российской лаборатории, где исследователи по ошибке посчитали, что имеют дело с инфицированием ткани каким-то новым неизвестным онковирусом. Клетки HeLa используют для создания поливакцин, и они уже побывали в космосе. Суммарная масса всех культур HeLa по всем лабораториям мира сейчас в 400 раз превышает вес собственного тела Генриетты. Удивительно, но они бессмертны. Правда, никому не пришло в голову спросить разрешения на проведение подобных исследований ни у Генриетты Лэкс, ни у членов ее семьи, которые были шокированы таким клеточным бессмертием любимого человека. Опомнившись, ученые Атланты объявили 11 октября днем «героини науки» Генриетты Лэкс.

Клетки HeLa имеют на своих хромосомах неукорачивающиеся теломеры. Но если в культуру ткани добавить «антисмысловую» РНК (т.е. РНК, содержащую обратный текст РНК теломеразы, в результате чего антисмысловая РНК прикрепляется к теломеразной и блокирует ее), то клетки HeLa теряют свое бессмертие. Они стареют и умирают примерно после 25-го деления (Feng J. et al. 1995. The RNA component of human telomerase. *Science* 269: 1236-1241).

Раковым клеткам нужна активная теломераза. Опухоль черпает силы в эликсире молодости и бессмертия. Но при этом рак является квинтэссенцией старения. Частота возникновения онкологических заболеваний прямо пропорциональна возрасту. У одних видов эта кривая растет быстрее, у других медленнее, но сохраняется та же зависимость. Нет ни одного организма на Земле, у которого частота возникновения рака в юном возрасте была бы больше, чем в старости. Возраст является самым канцерогенным фактором. Все остальные факторы окружающей среды, и в частности курение, являются второстепенными, поскольку их влияние сводится к ускорению старения. Курение повреждает

клетки легких, что стимулирует деление клеток для восстановления ткани. Следовательно, с точки зрения длины теломер они становятся старше, чем могли бы быть. Ткани, предрасположенные к возникновению раковых опухолей, отличаются от других тканей тем, что в них деление клеток происходило чаще для восстановления повреждений, причиняемых другими факторами. К таким тканям относятся кожа, семенники, легкие, позвоночник, желудок и лимфоциты крови.

Возникла парадоксальная ситуация. Сокращение теломер ведет к раку, но без теломеразы, которая делает теломеры длиннее, раковые клетки не могут жить. Дело в том, что включение гена теломеразы является уже последней ступенькой превращения клетки ткани в злокачественную клетку опухоли. Теперь понятно, почему удачное клонирование белков теломеразы в компании Герон вызвало такой ажиотаж среди врачей, работающих над созданием лекарств против рака. Если удастся найти в теломеразе уязвимое место, то раковую опухоль можно будет смертельно поразить, заставив ее стареть с каждым циклом деления.

Хромосома 15

Мужское и женское начало

В музее Прадо в Мадриде есть пара картин придворного художника XVII столетия Хуана Карреньо де Миранда (Juan Carreno de Miranda) с названиями «La Monstrua vestida» и «La Monstrua desnuda» («Одетый монстр» и «Раздетый монстр»). На картинах изображена очень толстая пятилетняя девочка Евгения Мартинес Валлехо (Eugenia Martinez Vallejo), не красавица, но все же не монстр. Что-то в ее виде не так, как должно быть: необычная для ее возраста полнота, маленькие ручки и ножки, странной формы рот и глаза. Видимо, ее для забавы выставляли в цирке. Врач с первого взгляда на картины скажет, что перед нами типичный случай редкого генетического заболевания — синдрома Прадера-Вилли. Дети с этим синдромом рождаются рыхлыми с мертвенно-бледной кожей, сначала отказываются от груди, но потом начинают есть как не в себя. Им совершенно не знакомо чувство сытости, поэтому они страдают от ожирения. Известен случай, когда ребенок с синдромом Прадера-Вилли, сидя на заднем сидении автомобиля, съел 0,5 кг сырого бекона, пока родители ехали из магазина с покупками. Для людей с этим синдромом характерны короткие руки и ноги, недоразвитые половые органы и слегка заторможенная психика. Часто они закатывают истерики, особенно если им не дают еды, но также для них характерно, как сказал один доктор, «исключительное проворство в собирании паззлов» (Holm V. et al. 1993. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91: 398-401).

Синдром Прадера-Вилли впервые описан в Швейцарии в 1956 году. Мы могли бы отнести этот синдром ко многим другим генетическим заболеваниям, о

которых я обещал не рассказывать в этой книге, потому что **ГЕНЫ НЕ ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ВЫЗЫВАТЬ БОЛЕЗНИ**. Но с этим синдромом связана одна интересная особенность, раскрывающая некоторые принципы работы генома. В 1980-х годах врачи заметили, что, как и все остальные генетические заболевания, синдром Прадера-Вилли часто встречается в одних семьях на протяжении нескольких поколений, но временами проявляется как совершенно другое заболевание — синдром Ангельмана. Заболевание настолько другое, что его можно было бы назвать антиподом синдрома Прадера-Вилли.

Гарри Ангельман (Harry Angelman) работал доктором в Уоррингтоне, Ланкашир (Warrington, Lancashire), когда впервые установил взаимосвязь между редкими случаями появления так называемых детей-марионеток и наследуемым генетическим заболеванием. В отличие от синдрома Прадера-Вилли дети с синдромом Ангельмана рождаются с повышенным тонусом мышц, плохо спят, отличаются худобой, гиперактивностью, для них характерна маленькая голова и большой рот, из которого часто выглядывает слишком большой язык. Походкой они напоминают марионеток, поэтому их часто так и называют. Для них также характерно постоянно хорошее расположение духа, улыбка до ушей и приступы неумемного смеха. К сожалению, веселый нрав сопровождается значительной умственной отсталостью. Часто они даже не умеют разговаривать. Дети с синдромом Ангельмана рождаются реже, чем дети с синдромом Прадера-Вилли, но очень часто оба синдрома наблюдаются в одних и тех же семьях в разных поколениях (Angelman H. 1965. 'Puppet' children. *Developmental Medicine and Child Neurology* 7: 681-688).

Как вскоре стало известно, оба синдрома вызывались проблемами в одной и той же части хромосомы 15. Отличие состояло лишь в том, что в случае синдрома Прадера-Вилли дефект наследовался от отца, тогда как в случае синдрома Ангельмана — от матери.

Этот факт противоречит всему, что мы узнали о генах, начиная еще с Грегора Менделя. Мы говорили, что в основе наследования лежит простая запись информации в виде генетического (цифрового по своей сути) кода. Теперь же мы узнаем, что гены несут в себе не только прописи белков, но и что-то вроде печати в паспорте с указанием места рождения — *импринтинг*. Нечто особенное есть в генах, полученных от матери и от отца, что позволяет отличить их, как будто в одном из случаев текст генетического кода пишется курсивом. В некоторых тканях работают не оба гена на разных хромосомах, а только материнский или только отцовский. Поэтому мутация в одном и том же гене может проявляться по-разному, в зависимости от того, пришла она от отца или от матери, что и имеет место в случае с синдромами Прадера-Вилли и Ангельмана. Как клетки отличают отцовские гены от материнских, пока до конца не ясно, но некоторые гипотезы уже начинают появляться. Другой интересный вопрос: в силу каких причин в ходе эволюции возник импринтинг материнских и отцовских генов,

какие преимущества это дает организму и популяции в целом?

В начале 1980-х годов две группы ученых, работающие в Филадельфии и в Кембридже, одновременно сделали удивительное открытие. Они пытались получить мышь только от одного родителя. Поскольку в те времена клонировать мышь из соматических клеток тела было еще невозможно (ситуация быстро стала меняться после успешного опыта с овцой Долли), группа исследователей в Филадельфии просто слила вместе два проядрышка оплодотворенных яйцеклеток. Когда сперматозоид проникает в яйцеклетку, его ядро с хромосомами еще некоторое время соседствует с ядром яйцеклетки, не сливаясь с ним. Такие ядра внутри яйцеклетки называются *проядрышками*. Ловкие ученые с помощью пипеток извлекают одно из проядрышек и заменяют его другим. Можно слить проядрышки из двух яйцеклеток или из двух сперматозоидов, в результате чего получается яйцеклетка с полным набором хромосом, но только от отца или только от матери. В Кембридже с этой целью использовали другой подход, но результат получился тот же. И в обоих случаях эксперимент закончился неудачей. Эмбрионы не смогли нормально развиваться и вскоре погибли в матке.

В случае с материнскими хромосомами эмбрион сначала развивался нормально, но не образовывал плаценту, без которой быстро погибал. Напротив, когда в яйцеклетке объединили только отцовские хромосомы, получалась большая плацента и покровы эмбриона, но самого эмбриона внутри не было. Вместо эмбриона разрасталась дезорганизованная масса клеток, в которой нельзя было различить никаких частей тела (McGrath J., Solter D. 1984. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37: 179-183; Barton S. C., Surami M. A. H., Norris M. L. 1984. Role of paternal and maternal genomes in mouse development. *Nature* 312: 374-376).

Результаты экспериментов позволили сделать неожиданный вывод: отцовские гены ответственны за развитие плаценты, а материнские гены — за дифференциацию клеток эмбриона в органы и части тела. Почему появилось такое распределение труда между отцовскими и материнскими генами? Пятью годами позже Дэвид Хэйг (David Haig) из Оксфорда утверждал, что знает ответ на этот вопрос. Он просто взглянул на плаценту не как на материнский орган для вскармливания своего чада, а как на орудие паразитизма, которое использует эмбрион для вытягивания питательных веществ из крови матери и подавления всякого противодействия с ее стороны. Плацента буквально врастает в материнскую плоть, заставляет расширяться кровеносные сосуды и выделяет гормоны, которые повышают кровяное давление и содержание сахара в крови матери. Материнский организм в ответ повышает уровень инсулина в крови, чтобы как-то противодействовать инвазии. Интересно, что в тех случаях, когда плацента не выделяет активные гормоны, отношения эмбриона с материнским организмом складываются более дружелюбно. Другими словами, хотя у матери и

эмбриона единая цель, они часто не могут добиться согласия относительно способов ее достижения и того, какие ресурсы мать должна предоставить своему ребенку. Эти споры продолжаются и после рождения ребенка, во время отлучения от груди, а впрочем, и все остальные годы.

Геном эмбриона наполовину состоит из материнских генов, что может привести к конфликту интересов: должны ли материнские гены больше заботиться об эмбрионе или о самой матери. Отцовским генам эмбриона такой конфликт не грозит. Материнский организм их интересуется только с точки зрения предоставления пищи и укрытия на время развития эмбриона. В терминах человеческого общества мужские гены просто не доверяют женским генам такой ответственный момент, как создание плаценты, и берут этот процесс под свой персональный контроль. Именно поэтому у эмбрионов, которые образовались в результате слияния двух прорядышек сперматозоидов, так хорошо получалась плацента.

Исходя из своих чисто теоретических гипотез, Хэйг сделал практические выводы, которые очень скоро подтвердились экспериментально. Так, он предположил, что у яйцекладущих животных не должно быть импринтинга материнских и отцовских генов, поскольку внутри яйца эмбриону бессмысленно спорить с организмом матери о размерах желтка, выделенного для его пропитания. Эмбрион оказывается вне организма матери еще до того, как получает возможность как-либо манипулировать ее организмом. Даже у сумчатых животных, таких как кенгуру, у которых роль плаценты выполняет складка кожи на животе, по гипотезе Хэйга не должно быть импринтинга генов. Сейчас уже известно, что Хэйг был прав. Импринтинг характерен только для плацентарных млекопитающих и для покрытосеменных растений (Haig D., Westoby M. 1989. Parent-specific gene expression and the triploid endosperm. *American Naturalist* 134: 147-155).

Кроме того, вскоре Хэйг с триумфом отметил, что еще один случай импринтинга был зафиксирован для пары генов в геноме мыши именно там, где он предсказывал: в системе регуляции скорости роста эмбриона. Речь идет о гене, кодирующем небольшой белок IGF_2 , напоминающий инсулин. Этот белок постоянно обнаруживается в тканях эмбриона, но отсутствует у взрослых организмов. В эмбрионе есть другой белок, IGF_2R , который прикрепляется к белку IGF_2 , **хотя смысл этого** взаимодействия пока не ясен. Возможно, его задача состоит в удалении белка IGF_2 из организма. А теперь внимание. Оба гена, IGF_2 и IGF^R , диверсифицированы по происхождению: первый считается только с отцовской хромосомы, а второй — только с материнской. Видимо, здесь мы наблюдаем пример небольшого противостояния между родительскими генами: отцовский ген пытается ускорить развитие эмбриона, а

материнский — притормаживает его (Haig D., Graham C. 1991. Genomic imprinting and the strange case of the insulinlike growth factor II receptor. *Cell* 64: 1045-1046).

По теории Хэйга половой импринтинг как раз должен проходить по таким конкурирующим парам генов. Подобная ситуация должна проявляться и в геноме человека. Человеческий ген *IGF* на хромосоме 11 также считывается только с **отцовской** хромосомы. Бывают случаи, когда на одной хромосоме оказывается две копии этого гена, что вызывает синдром Беквита-Видемана. В этом случае сердце и печень вырастают слишком большими. Кроме того, развитие эмбриона часто сопровождается появлением опухолей. Для гена *IGFII* у человека импринтинг не обнаружен, но, похоже, эту роль взял на себя другой диверсифицированный ген, *H₁₉*.

Если два диверсифицированных гена только то и делают, что воюют друг с другом, наверное, их можно было бы отключить без вреда для организма? Как ни странно звучит эта гипотеза, но такое возможно. Разрушение обоих генов не мешает развитию нормального эмбриона мыши. Мы возвращаемся к теме, которую уже рассматривали на примере хромосомы 8, к вопросу об эгоистичных генах, работающих исключительно ради самих себя и совершенно не заботящихся о процветании организма и популяции. Многие ученые полагают, что в половом импринтинге генов нет никакого рационального зерна с точки зрения пользы для организма. Это лишь еще одно подтверждение теории эгоистичных генов и полового антагонизма.

Как только мы начинаем мыслить категориями эгоистичных генов, в голову приходят неожиданные идеи и гипотезы. Рассмотрим одну из них. Эмбрионы в одной утробе, управляемые отцовскими генами, могут вести себя по-разному в зависимости от того, какой набор генов им достался. Эти конкурентные различия будут особенно сильно проявляться в тех случаях, когда яйцеклетки были оплодотворены семенем разных отцов, что в природе встречается довольно часто. Конкуренция между эмбрионами может вести к отбору более эгоистичных отцовских генов. От подобных рассуждений очень просто перейти к практике и экспериментально проверить нашу догадку. Хорошим объектом исследований являются мыши. Разные виды мышей существенно отличаются своим поведением. Так, для самок вида *Peromyscus maniculatus* характерны беспорядочные половые связи, поэтому в каждом помете можно найти мышат от разных отцов. В другом виде, *Peromyscus polionatus*, самки моногамны и сохраняют верность своему единственному избраннику. Все мышата в помете происходят от одного отца.

Что произойдет, если мы скрестим между собой мышей этих двух видов, *P. maniculatus* и *P. polionatus*? Внешний вид потомства будет зависеть от того, к каким видам относились самец и самка. Если взять самца *P. maniculatus* (с

беспорядочными половыми связями), то у самки *P. polionatus* родятся мышата невероятно крупного размера. Если отцом будет моногамный *P. polionatus*, то у самки *P. maniculatus* мышата родятся очень мелкими. Вы уловили суть эксперимента? Отцовские гены вида *P. maniculatus* развивались в условиях жесткой конкурентной борьбы в утробе за материнские ресурсы с другими эмбрионами, некоторые из которых даже не были их родственниками. Материнские гены *P. maniculatus*, в свою очередь, развивались таким образом, чтобы позволить матери урезонить свои слишком активные эмбрионы. Отцовские и материнские гены вида *P. polionatus* эволюционировали в гораздо менее агрессивных условиях, поэтому у самки данного вида не было средств, чтобы противостоять отцовским генам вида *P. maniculatus*, а отцовские гены *P. polionatus* были недостаточно активными, чтобы эмбрионы могли взять свое в утробе самки *P. maniculatus*. Это вело к тому, что в одном эксперименте мышата оказались слишком большими, а в другом — недоразвитыми. Яркая иллюстрация к теме импринтинга генов (Dawson W. 1965. Fertility and size inheritance in a *Peromyscus* species cross. *Evolution* 19: 44-55; Mestel R. 1998. The genetic battle of the sexes. *Natural History* 107: 44-49).

Никакая теория не обходится без изъянов. Данная теория слишком проста, чтобы быть правдоподобной. В частности, исходя из этой теории, можно предположить, что изменения в диверсифицированных генах должны происходить довольно часто, поскольку временный успех одного из генов в паре генов-антагонистов стимулирует развитие другого гена. Но сравнение диверсифицированных генов у разных видов не подтвердило эту догадку. Напротив, оказалось, что такие гены довольно консервативны. Все больше становится ясно, что теория Хэйга объясняет лишь некоторые случаи импринтинга (Hurst L. D., McVean G. T. 1997. Growth effects of uniparental disomies and the conflict theory of genomic imprinting. *Trends in Genetics* 13: 436-443; Hurst L. D. 1997. Evolutionary theories of genomic imprinting. In: Reik W., Surani A. (eds), *Genomic imprinting*, p. 211-237. Oxford University Press, Oxford).

Импринтинг генов ведет к удивительным последствиям. У мужчин материнская копия хромосомы 15 содержит в себе знак того, что она пришла от матери. Но уже в следующем поколении у дочери или сына эта же хромосома будет содержать знак отцовского происхождения. В какой-то момент должно произойти переключение знака хромосомы на противоположный. Нет сомнений в том, что такое переключение происходит, поскольку только этим можно объяснить синдром Ангельмана. Никаких видимых повреждений на хромосоме 15 нет, просто две хромосомы ведут себя так, как будто обе произошли от отца. Это объясняется тем, что в нужный момент в организме матери не произошло переключение знака хромосомы. Возникновение данной проблемы можно проследить в поколениях и обнаружить мутацию в небольшом участке ДНК, непосредственно примыкающем к диверсифицированным генам. Это так называемый *центр импринтинга*, который каким-то образом указывает на

происхождение хромосомы. Импринтинг генов осуществляется с помощью метилирования — биохимического процесса, о котором мы уже говорили при рассмотрении хромосомы 8 (Horsthemke B. 1997. Imprinting in the Prader-Willi/Angelman syndrome region on human chromosome 15. In: Reik W., Surani A. (eds), *Genomic imprinting*, p. 177-190. Oxford University Press, Oxford).

Как вы помните, метилирование «буквы» С осуществляется клеткой для того, чтобы отключить ненужные гены и взять под домашний арест эгоистичные самокопирующиеся участки ДНК. Но на ранних этапах развития эмбриона при образовании так называемых бластоцитов происходит деметилирование хромосом. Гены затем вновь метилируются на следующем этапе развития эмбриона — гаструляции. Однако деметилирование происходит не полностью. Диверсифицированным генам как-то удается ускользнуть от данного процесса, при этом активизируется либо только материнский ген, либо только отцовский, тогда как другой парный ген остается метилированным (неактивным). Существует много версий того, как это все происходит, но пока нет ни одного экспериментально подтвержденного варианта (Reik W., Constancia M. 1997. Making sense or anti- sense? *Nature* 389: 669-671).

Именно неполное деметилирование диверсифицированных генов делает такой сложной задачей клонирование млекопитающих. Например, жаб можно очень просто клонировать, взяв ядро из любой клетки тела и поместив его в яйцеклетку. Но такую процедуру не удастся выполнить с клетками млекопитающих, поскольку в любой клетке как женского, так и мужского организма какая-то часть генов, важных для развития эмбриона, обязательно отключена в результате метилирования. Поэтому вскоре после открытия явления импринтинга генов было заявлено, что клонирование организма млекопитающих в принципе невозможно. В клонированном эмбрионе диверсифицированные гены будут либо включены, либо выключены на обеих хромосомах, что приведет к дисбалансу в развитии эмбриона. «Таким образом, — делает вывод ученый, открывший импринтинг генов, — успешное клонирование млекопитающих с помощью ядер соматических клеток представляется невозможным» (McGrath J., Solter D. 1984. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *СейБТ*. 179-183; Barton S. C., Surani M. A. H., Norris M. L. 1984. Role of paternal and maternal genomes in mouse development. *Nature* ?Л: 374-376).

Тем не менее совершенно неожиданно в 1997 году в Шотландии появилась клонированная овца Долли. До сих пор создателям Долли и других клонов, вскоре последовавших за ним, не совсем ясно, как удалось обойти проблему импринтинга. Похоже, что процедуры, которым подвергалась соматическая клетка перед клонированием, стерли всю информацию о происхождении хромосом (Jaenisch R. 1997. DNA methylation and imprinting: why bother? *Trends in Genetics* 13: 323-329).

Диверсифицированный участок хромосомы 15 содержит около восьми генов. Ген, отсутствие которого ведет к развитию синдрома Ангельмана, называется *UBEf1*. Непосредственно за ним следуют два других гена, которые считают основными кандидатами на роль генов, вызывающих синдром Прадера-Вилли. Эти гены называются *SNRPN* и *IPW*. До конца их роль не установлена, но можно предположить, что виною всему является поломка в гене *SNRPN*.

В отличие от других генетических заболеваний данные синдромы вызваны не мутациями в соответствующих генах, а другими причинами. При формировании яйцеклетки в яичниках обычно ей достается одна пара хромосом. В редких случаях происходит сбой во время деления хромосом, и в одной яйцеклетке оказываются две парные хромосомы. После оплодотворения такой яйцеклетки в ней уже оказывается три пары хромосом: две от матери и одна от отца. Обычно такое случается при позднем материнстве и заканчивается, как правило, гибелью эмбриона. Только в том случае, если в яйцеклетке оказывается три хромосомы 21, которая является самой маленькой хромосомой человека, эмбриону удастся выжить. При этом рождается ребенок с синдромом Дауна. Во всех остальных случаях наличие лишней хромосомы ведет к такой диспропорции биохимических реакций в клетках, что развитие эмбриона становится невозможным.

Яйцеклетка не столь беззащитна перед превратностями судьбы. В короткий период от оплодотворения до начала развития эмбриона она может освободиться от лишней хромосомы. В результате в клетке остается, как и положено, две парные хромосомы. Но в механизме удаления лишней хромосомы не учитывается ее происхождение, поэтому удаление происходит случайным образом. Хотя случайное удаление гарантирует, что в 66% случаев клетка избавится от одной из материнских хромосом, изредка удаляется отцовская хромосома, и развитие эмбриона продолжается с двумя материнскими хромосомами. Опять таки, как правило, это не имеет большого значения, но не в случае с хромосомой 15. Если в яйцеклетке оказались две материнские хромосомы 15, то сразу два гена *UBE/l*, вместо одного, включаются в работу, но не работает ни один ген *SNRPN*. И как результат — синдром Прадера-Вилли (Cassidy S. B. 1995. Uniparental disomy and genomic imprinting as cause of human genetic disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 26: 13-20; Kishino T., Wagstaff J. 1998. Genomic organisation of the *UBE/l/E&AP* gene and related pseudogenes. *Genomics* 47:101-107).

На первый взгляд ген *LIBERA* не кажется таким уж важным. Его продуктом является Е., убихинон лигаза — белковый клерк среднего уровня с не вполне ясной функцией, которая работает в некоторых тканях кожи и в лимфатических клетках. Позже, в 1997 году, сразу три группы ученых обнаружили, что этот ген включается также в тканях мозга как у мышей, так и у человека. Вот это важное открытие! Оба синдрома, Прадера-Вилли и Ангельмана, указывают на

определенные органические повреждения мозга больных. Более того, оказалось, что и многие другие диверсифицированные гены работают в мозгу. При исследовании мозга мыши были получены данные о том, что лобные доли развиваются в большей степени под контролем генов матери, тогда как за гипоталамус несут ответственность отцовские гены (Jiang Y. et al. 1998. *Imprinting in Angelman and Prader-Willi syndromes. Current Opinion in Genetics and developments*: 334-342).

Дисбаланс был обнаружен с помощью одного тонкого метода, состоящего в создании «химерных» организмов. Химерами в генетике называют организмы, полученные в результате слияния клеток двух генетически неоднородных организмов. Такое случается в природе, в том числе у людей. Человек никогда не догадается, что он является «химерой», если не произвести детальный генетический анализ. Просто два эмбриона на самых ранних стадиях развития объединяются и продолжают развитие как один организм. Можно рассматривать данный феномен как явление, обратное появлению однойцовых близнецов. Вместо двух организмов с одинаковым геномом, получается один организм, клетки которого содержат хромосомы двух разных геномов.

В лабораторных условиях довольно просто получить химерную мышь. Нужно лишь слегка спрессовать клетки зародышей на ранней стадии развития. Но исследователи из Кембриджа кое-что добавили в данный эксперимент: они объединили нормальный эмбрион мыши с эмбрионом, полученным из яйцеклетки с двумя парами материнских хромосом (в яйцеклетке объединили проядрышки из этой и другой яйцеклетки). В результате получился мышонок с невероятно большой головой. В другом эксперименте второй зародыш получали путем слияния двух проядрышек сперматозоидов, т.е. второй эмбрион содержал только отцовские хромосомы. В этот раз химерный мышонок получался с большим телом, но маленькой головой. Кроме того, клетки с материнскими хромосомами были предварительно обработаны особым образом, в результате чего ученые смогли определить их распределение в эмбрионе. Оказалось, что стриатум, кора головного мозга и гиппокамп у экспериментальной мыши состояли в основном из клеток, управляемых материнскими хромосомами, тогда как такие клетки почти отсутствовали в гипоталамусе. В коре головного мозга происходит обработка сигналов из окружающего мира и формируются поведенческие реакции. Отцовские хромосомы оказались слабо представленными в головном мозге, но их значительно больше в мышечной ткани. Что касается головного мозга, то они оказывают существенное влияние на гипоталамус, гипофиз и предзрительное поле. Эти области мозга лежат в основе «лимбической системы», ответственной за управление эмоциями. Роберт Триверс (Robert Trivers) в шутку сказал, что кора головного мозга берет на себя заботу по общению с родственниками с материнской стороны, тогда как гипоталамус выступает совершенно эгоистичным органом (Allen N. D. 1995. *Distribution of parthenogenetic cells in the mouse brain and their influence on brain*

development and behaviour. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 92: 10782-10786; Trivers R, Burt A. 1999. Kinship and genomic imprinting. *Results and problems in cell differentiation* 25: 1-21).

Таким образом, если мы рассматривали плаценту как орган, который мужские гены не доверяют женским генам, то женские гены не доверяют мужским генам управление развитием мозга. Если с нашим развитием дела обстоят так же, как у мышей, то мы с вами живем с материнскими мыслями и отцовским характером (это верно лишь в той степени, в какой мысли и характер передаются по наследству). В 1998 году у мышей был обнаружен еще один ген с половым им-принтингом, который оказывает существенное влияние на материнское поведение самок мышей. Самки с работающим геном *Mest* ведут себя как примерные матери. Если этот ген не работает, то внешне самка мыши ничем не отличается от своих подруг, пока дело не доходит до появления мышат. Матери из таких самок получаются ужасные. Они не доводят до конца создание гнезда, они не возвращают в гнездо заблудившихся мышат, не следят за их чистотой и вообще мало уделяют им внимания. Мышата у таких самок обычно погибают. Неизвестно, по какой логике, но этот ген наследуется по отцовской линии. В организме работает только та версия гена, которая находится на отцовской хромосоме, тогда как материнская версия гена блокирована (Vines G. 1997. Where did you get your brains? *New Scientist*, 3 May: 34-39; Lefebvre L. et al. 1998. Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene *Mest*. *Nature Genetics* 20: 163-169).

С позиций теории Хэйга о генетическом конфликте на этапе развития эмбрионов этот факт трудно объяснить. Интересную теорию для объяснения данного феномена предложил японский ученый Йох Иваса (Yoh Iwasa). Он предположил, что поскольку пол эмбриона устанавливается отцовской хромосомой (либо хромосомой X, либо хромосомой Y), то именно мужская хромосома X должна работать в женском организме, т.е. особенности женского поведения должны задаваться генами хромосом со стороны отца. Если будет работать еще и женская хромосома X, то эффект феминизации будет проявляться и у сыновей, а у дочерей — с удвоенной силой. Отсюда логично заключить, что поведенческий половой диморфизм должен контролироваться мужскими генами (Pagel M. 1999. Mother and father in surprise genetic agreement. *Nature* 397: 19-20).

Лучшим подтверждением этой идеи явился естественный эксперимент, изученный и описанный Дэвидом Скъюзом (David Skuse) с коллегами из Института здоровья ребенка (the Institute of Child Health) в Лондоне. Скъюз наблюдал восемь девушек и девочек в возрасте от 6 до 25 лет с синдромом Тернера — генетическим заболеванием, вызванным отсутствием части хромосомы X. У мужчин

только одна хромосома X, но у женщин их две, хотя во всех клетках

организма работает только одна из хромосом X, тогда как другая инактивируется. По идее отсутствие части хромосомы X у женщин не должно вести к большим проблемам. Действительно, женщины с синдромом Тернера выглядят развитыми как физически, так и умственно, но у них часто возникают проблемы с адаптацией в обществе. Скъюз с коллегами решают изучить поведение большего числа пациентов с данным синдромом и проследить отличия между теми, кто унаследовал дефектную хромосому от отца, и теми, кто унаследовал ее от матери. Двадцать пять девочек с дефектом в материнской хромосоме X легче вливались в коллектив и проявляли «высокую коммуникабельность и хорошие практические навыки, благодаря чему налаживались отношения с коллективом», что отличало их от девочек с дефектом в отцовской хромосоме X. Скъюз с коллегами установили это с помощью стандартных тестов на способность к обучению, а также с помощью вопросников для родителей, в которых предлагалось оценить: насколько ребенок заботлив по отношению к другим людям; чувствует ли он, когда кто-то расстроен или разозлен; учитывает ли он в своих поступках замечания взрослых; насколько капризен ребенок и может ли он обходиться без внимания взрослых; насколько легко его успокоить, когда он расстроен; часто ли он неосознанно обижает других людей; слушается ли он родителей и т.п. Родителям предлагалось выставить своей дочери по каждому вопросу оценку по трехбалльной системе, после чего подсчитывался общий результат. Все девочки с синдромом Тернера оказались более сложными детьми, чем обычные девочки и мальчики их возраста, но оценки были почти вдвое хуже у детей с дефектом в отцовской хромосоме X, чем у детей унаследовавших дефектную хромосому от матери.

Ученые пришли к выводу о том, что где-то на хромосоме X есть ген или гены с половым импринтингом, в результате чего эти гены работают только на отцовской хромосоме и всегда выключены на материнской. Эти гены оказывают какое-то влияние на социальное развитие ребенка, в частности, на его способность правильно оценивать чувства других людей (Skuse D. H. et al. 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted locus affecting cognitive function. *Nature* 397: 19-20).

Теперь становится ясно, почему аутизм, дислексия и другие проблемы с речью чаще возникают у мальчиков, чем у девочек. У мальчиков только одна хромосома X, унаследованная от матери. Необходимые гены на ней могут быть не только повреждены, но и выключены в результате импринтинга. К моменту написания этой книги такие гены еще не были обнаружены, хотя факты импринтинга других генов хромосомы X известны.

Действительно, на хромосоме X в последние годы было найдено несколько генов, мутации в которых ведут к дислексии и (или) кэнцеленции, но пока нет данных об импринтинге этих генов (De Covel C. G. et al. 2004. Genomewide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family.

Еще более важный результат состоит в разрешении давнего спора, продолжающегося на протяжении всего XX века: что определяет поведенческий половой диморфизм — природа или социальные условия? Одни ученые пытались все свести к наследственности, отрицая роль обучения и социальных традиций; другие видели во всем влияние социума и отрицали какое-либо наследование поведения. Впрочем, роль обучения и влияния общества никто никогда не отрицал. Споры велись в основном вокруг того, имеет ли наследственность хоть какое-то влияние на поведение мужчины и женщины. Я как раз писал эту главу, когда моя годовалая дочка обнаружила маленькую пластмассовую куклу и вскрикнула от восхищения. Ее старший брат когда-то давно издал такой же крик, когда обнаружил игрушечный трактор. Как и многим родителям, мне не верится, что такое различие в предпочтении игрушек вызывается скрытым влиянием общества на годовалого ребенка. Мальчики и девочки по природе своей имеют разные склонности и интересы. Мальчики больше склонны к соперничеству, проявляют интерес к машинам, оружию и к активным действиям. Девочек больше интересуют окружающие люди, наряды и общение. Не только социальный уклад ведет к тому, что мужчины предпочитают карты, а женщины — романы.

Как подтверждение сказанного выше можно привести один прискорбный случай, произошедший в 1960 году в США. В результате неумело проведенного обрезания у новорожденного мальчика был серьезно поврежден пенис. Доктора решили ампутировать его и, чтобы избежать страданий юноши, провели операцию по смене пола ребенка, превратив его в девочку с помощью хирургического вмешательства и гормональной терапии. Джон стал Джоан и рос (или росла) с куклами и платьями. Девочка выросла и превратилась в молодую женщину. В 1973 году психолог-фрейдист Джон Мани (John Money) опубликовал свое заключение о том, что Джоан стала нормально развитой девушкой, что еще раз доказывает несостоятельность теорий о генетической предопределенности роли мужчины и женщины в обществе.

До 1997 года никто не удосужился проверить этот факт. Когда Милтон Даймонд (Milton Diamond) и Кейт Зигмундсон (Keith Sigmundson) попытались отыскать Джоан, они нашли мужчину, счастливого в браке со своей женой. Его история отличалась от той, которую рассказал Мани. Ребенок постоянно чувствовал дискомфорт и желание носить брюки, играть с мальчишками и ходить по-маленькому стоя. Когда ему было 14 лет, родители рассказали о произошедшем несчастье, что мальчик воспринял с чувством облегчения. Он прекратил принимать гормоны, изменил свое имя, снова став Джоном, начал одеваться и вести себя как мужчина, согласился на операцию по удалению груди. В 25 лет он женился на женщине и усыновил ее ребенка. Таким образом, этот

случай стал ярким примером наследования поведения мужчины и женщины даже вопреки целенаправленному влиянию общества. Наблюдения над животными также свидетельствуют о наследственной основе поведенческих реакций самцов и самок. Мозг — это орган с врожденной половой принадлежностью. Теперь это утверждение подкреплено данными генетиков, обнаруживших гены половых предпочтений и гены с половым импринтингом (Diamond M., Sigmundson H. K. 1997. Sex assignment at birth: long-term review and clinical implications. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 151: 298-304).

Хромосома 16

Память

Напомним еще раз, геном — это книга рецептов всех белков организма. Внимательно прочитав эту книгу от корки до корки и сделав поправки на некоторые аномалии, такие, как импринтинг, опытный мастер сможет собрать по крупицам целый живой организм. Подобрал точный механизм чтения и воспроизведения генов, можно повторить подвиг Франкенштейна и собрать человека в реторте. И что потом? Недостаточно собрать тело и запустить первый вздох. Чтобы тело стало живым, одного его существования еще недостаточно. Организм должен уметь приспосабливаться к условиям внешней среды, меняться в ответ на влияния извне, стать самостоятельным, освободиться от своего создателя. Есть своя логика в том, что гены, как несчастный студент-медик из известной книги Мэри Шелли (Mary Shelly), теряют контроль над организмом, который они сами создали, иначе их детище не найдет своего пути в мире и исчезнет в безвременье. Геном не может указывать сердцу, когда ему биться, приказывать глазам моргать, а мозгу думать. Несмотря на то что гены задают некоторые параметры индивидуальности, интеллекта и характера, наступает момент, когда они делегируют свои полномочия организму. На хромосоме 16 лежит ген, роль которого как раз и состоит в передаче управления ходом событий от генома организму. Этот ген предопределяет способность к обучению и запоминанию.

Мэри Шелли (1797-1851) - английская писательница, автор книги «Франкенштейн».

Жизнь человека во многом зависит от генов, доставшихся ему по наследству, но еще больше она зависит от того, чему человек научился за свою жизнь. В геноме запечатлен окружающий мир. Естественный отбор черпает информацию из изменяющегося мира и материализует эту информацию в изменении генома. Механизм работает безотказно, но слишком медленно. Требуются поколения, чтобы какое-либо изменение закрепилось в популяции. Не удивительно, что для собственного процветания геному пришлось изобрести более быстрые механизмы моментального изменения поведения в ответ на внешние стимулы. За поведение организма отвечает мозг и нервная система. Геном снабдил вас

нервами, чтобы послать сообщение о том, что руке горячо. Затем уже мозг говорит вам, что следует отдернуть руку от раскаленной поверхности плиты.

Проблемой обучения занимаются нейробиологи и психологи. Обучение представляется нам противоположностью инстинкта. Инстинкт — это генетически наследуемое поведение, тогда как обучение — это изменение поведения в результате получения новых знаний и опыта. «Между инстинктом и обучаемостью нет ничего общего», — твердили нам социопсихологи на протяжении всего прошлого столетия. Но почему одни поведенческие реакции инстинктивны, а другие являются результатом обучения? Почему дар речи инстинктивен, а владение языком приходит к нам в результате практики и обучения? Джеймс Марк Болдуин (James Mark Baldwin), герой этой главы, был малоизвестным американским теоретиком-эволюционистом конца XIX века. В 1896 году он изложил свои взгляды в философской статье, которая оставалась почти незамеченной при жизни автора и после его смерти на протяжении 91 года, пока ее не извлекла на свет в 1980 году группа программистов. С удивлением они обнаружили, что трактат, написанный почти 100 лет назад, наиболее полно отображает проблему их исследований — создание искусственного интеллекта (Baldwin J. M. 1896. A new factor in evolution. *American Naturalist* 30: 441-451).

Рассуждения Болдуина касались одного основного вопроса: почему какая-то часть информации оставлена природой для индивидуального обучения, вместо того чтобы все было запрограммировано в инстинктах. Над обществом довлеет общее убеждение, что инстинкт — это плохо, а обучение — хорошо, или, точнее, что инстинкт — это примитивно, а обучение — прогрессивно. Мы верим, что отличие человека от животных как раз и состоит в обучаемости премудростям жизни, вытеснившей животные инстинкты. Ученые, занимающиеся искусственным интеллектом, следуя общественным воззрениям, сразу возвели в идеал идею создания самообучаемого компьютера. Но в общечеловеческих взглядах кроется фатальная ошибка. В поведении людей инстинктов ничуть не меньше, чем у животных. Мы ползаем в младенчестве, стоим, ходим, плачем и моргаем точно так же инстинктивно, как и другие животные. Обучение зарезервировано только для достижения дополнительных возможностей, таких как чтение, вождение автомобиля, заполнение налоговых деклараций и отоваривание в магазинах, в основе которых лежат все те же животные инстинкты. «Основная функция сознания, — пишет Болдуин, — состоит в предоставлении возможности [ребенку] научиться тем навыкам, которые не передались по наследству».

Заставляя себя учиться чему-либо, мы улучшаем свою конкурентоспособность за счет того, что впоследствии получаем возможность находить верные решения интуитивно. Таким образом, обучение представляет собой иголку, за которой тянется нить инстинктов. Аналогичный пример мы рассматривали, когда речь шла о хромосоме 13. Тогда говорилось, что развитие

скотоводства поставило перед человеком проблему переваривания лактозы. Первое решение было культурно-социальным: молоко превращалось в сыр. Но позже организм нашел иное решение проблемы и сделал его врожденным: ген лактазы стал активно работать не только у детей, но и у взрослых. Возможно, даже грамотность со временем может стать наследуемым признаком, если безграмотные люди достаточно долго будут находиться в ущемленном положении. Поскольку естественный отбор является процессом выделения положительной информации из окружающей среды и кодирования ее в генах, то эволюцию генома человека можно рассматривать как аккумуляцию генов обучаемости в течение последних 4 млрд лет.

Но у превращения практических навыков в инстинкты есть свой логический предел. Например, хотя в основе разговорной речи лежит врожденный инстинкт, трудно представить, какой путь должна пройти эволюция, чтобы сделать врожденным еще и словарный запас. Более того, разговорная речь от этого только утратила бы свою гибкость. Так, техническая терминология существенно облегчает общение специалистов, но делает их речь непонятной для окружающих. Необходимый словарный запас зависит от профессии человека, возраста, круга интересов и прочих факторов, которые невозможно учесть в генах. Такая же гибкость проявляется и в животных инстинктах. Например, птицы способны корректировать полученную по наследству систему навигации, что позволяет им чутко реагировать на изменения климата и местности.

Болдуин представлял себе взаимоотношения между инстинктом и обучением не как противоречие, а как взвешенную взаимопомощь, баланс которой устанавливается на определенном уровне для каждого вида. Так, молодые орлы учатся охотничьим повадкам у своих родителей, что позволяет им лучше приспособиться к конкретным условиям и основным объектам охоты в данном регионе. Кукушке приходится рассчитывать только на свой инстинкт, так как она не знает своих родителей. С самого рождения кукушонок уже знает, что нужно избавиться от сводных братьев и сестер, знает, как мигрировать на зиму в определенную область Африки, как ловить гусениц, как подобрать подходящую пару птиц и незаметно отложить яйцо в их гнездо. И все это благодаря врожденным инстинктам, а также собственному жизненному опыту.

Точно так же как мы недооцениваем собственные инстинкты, мы часто недооцениваем способность животных к обучению. Например, было установлено, что умение шмелей собирать нектар с разных видов цветковых растений основывается не на инстинкте, а на обучении методом проб и ошибок. Умело обращаясь с одним видом цветов, шмели поначалу ведут себя неуклюже на цветках иного вида. Но, разобравшись в новом растении, например львином зеве, они уже профессионально работают с другими растениями, у которых цветки построены по такому же принципу. Другими словами, шмель может не только учиться, но и обладает еще задатками абстрактного мышления.

Другой хорошо известный опыт по обучению животных был проведен на организмах с простым строением — морских червях. Более примитивных созданий трудно себе представить: тельце с веером жабр, заключенное на всю жизнь в домик-трубку. Нервная система представлена группой ганглиев. Вся жизнь посвящена питанию и размножению при отсутствии каких-либо поводов для неврозоз. Такие черви не могут мигрировать, общаться друг с другом, летать или размышлять. Они просто существуют. Можно сказать, в что отличие от кукушки или шмеля у них вообще нет поведения. Зачем таким существам инстинкты, не говоря уже об обучении? И все же они обучаемы.

Если направить на червя струю воды, он прячет свои жабры в трубку. Но если струю воды направлять с некоей периодичностью, то черви начинают прятать свои жабры не так интенсивно. Даже до них доходит, что регулярно повторяемые действия не несут в себе опасности. Они «привыкают» к этому воздействию, а привычка — это вид обучения. Если несколько раз перед тем как направить струю воды на червей, воздействовать на резервуар с водой зарядом тока, черви начнут прятать жабры гораздо интенсивнее. Этот феномен называется *сенсбилизацией*. Можно выработать классический условный рефлекс, как в знаменитом опыте с собакой Павлова. Например, можно обучить червей прятать жабры в ответ на легкое прикосновение к поверхности воды, если пару раз сопроводить это действие разрядом тока. Теперь они станут реагировать на легкое прикосновение к поверхности воды, но будут равнодушны к обливанию струей воды. Таким образом, уже у морских червей заложены те же задатки к обучению, которые были описаны у собаки и у человека: привыкание, сенсбилизация и ассоциация, но при этом у них еще не появился мозг. Все рефлексy и их изменения в ходе обучения контролируются брюшным ганглием — маленьким скоплением нервных клеток.

У Эрика Канделя (Eric Kandel), исследователя, проводившего данный эксперимент, помимо удовольствия поугаать червей, были и другие мотивы. Он хотел установить базовые механизмы обучаемости. Что представляет собой обучение? Какие изменения происходят в нервных клетках, когда мозг (или брюшной ганглий) усваивает новую привычку или меняет поведенческую реакцию? Центральная нервная система представляет собой сеть из множества нервных клеток, вдоль которых бегут нервные импульсы, передаваемые от клетки к клетке через синапсы. Достигнув синапса, электрический сигнал преобразуется в химический, чтобы в следующей клетке вновь превратиться в электрический сигнал. Так электричка бежит по железной дороге до паромной переправы. Затем вагоны перевозятся теплоходом на другой берег водоема, где движение вновь продолжается по железной дороге. Кандель понял, что секрет лежит в синапсах, объединяющих нейроны. Обучение каким-то образом связано с изменением физиолого-био- химических свойств синапсов. Когда морской червь привыкает к струям воды, происходит ослабление связи в синапсе, объединяющем сенсорный нейрон с тем нейроном, по которому поступает

команда мышцам спрятать жабры в трубке. Напротив, сенсбилизация усиливает пропускную способность синапса. Постепенно Кандель с коллегами вычислили молекулу, которая следит за усилением или ослаблением пропускной способности синапса. Этой молекулой оказался циклический АМФ (циклический аденозин- монофосфат).

Канделем был обнаружен и описан каскад биохимических реакций, запускаемых циклическим АМФ. Пропустим для простоты сложные химические названия соединений, обозначим их просто А, Б, В и т.д.

Вещество А превращается в вещество Б, которое активизирует вещество В, открывающее канал Г, благодаря чему в клетку поступает больше вещества Д, которое является нейромедиатором, передающим сигнал через синапс от одного нейрона к другому.

Сообщу немножко подробностей относительно этой схемы. Вещество Г присоединяется к белку CREB и активизирует его, изменив пространственную конфигурацию. Животные с поврежденным белком CREB могут усваивать новую информацию, но запоминают ее не дольше чем на несколько часов. Работа белка CREB направлена на включение ряда дополнительных генов, с помощью которых на длительное время изменяется форма и функциональность синапса. Один из генов, запускаемых белком CREB, называется *CRE*. Этот ген ответственен за синтез циклического АМФ. Еще несколько деталей, и я вас окончательно запутаю. Но чуточку внимания и терпения. Обещаю, что скоро ситуация прояснится (Schacher S. et al. 1988. cAMP evokes long-term facilitation in *Aplysia* neurons that requires new protein synthesis. *Science* 240: 1667-1669).

Сейчас я познакомлю вас с «тупицей». Я не хочу никого обидеть, просто так (*dunce*) называется мутант мушки, неспособный запомнить запах, после которого следует разряд тока. Мутант обнаружили в 1970-х годах, и он был первым в серии мутантов с проблемами обучения, полученных в опытах на мушках дрозофилах с помощью облучения. Мутанты отбирались по неспособности запоминать простые последовательности событий в эксперименте. Дефектные мушки отбирались для скрещивания, в результате чего вскоре появилось много разных линий мутантных дрозофил: *cabbage* (капуста), *amnesiac* (амнезивный), *rutabaga* (брюква), *radish* (редиска) и *turnip* (репа). (В генетике дрозофилы в отличие от генетики человека нет жестких требований к именованию генов, поэтому ученые придумывают что хотят.) На сегодняшний день известно 17 мутаций у мушки дрозофилы, ведущих к проблемам с памятью.

Воодушевленный работами Канделя, Тим Тулли (Tim Tully) из известной лаборатории Колд-Спринг-Харбор (Cold Spring Harbor Laboratory) поставил перед собой задачу разобраться в проблемах у этих мушек, делающих их слишком забывчивыми. К радости Тулли и Канделя, все обнаруженные мутации были в генах, белки которых либо участвуют в синтезе циклического АМФ, либо

являются рецепторами данного медиатора (Bailey C. H., Bartsch D., Kandel E. R. 1996. Towards a molecular definition of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 93: 12445-12452).

Тулли прекрасно понимал, что если с помощью направленного мутагенеза ему удастся получить мутант, имеющий проблемы с обучением, то это даст ему в руки инструмент для управления обучаемостью. Повредив ген белка CREB, ученый получил мутантный вариант мух, способных к обучению, но быстро забывающих урок. Определив ключевой элемент обучаемости, Тулли вскоре получил другую мутацию, которая делала мух настолько способными, что они ухватывали суть после одного упражнения, тогда как для обычных мух урок приходилось проводить десятки раз, пока они не начинали распознавать запах, после которого следует разряд тока. Тулли говорил, что у этих мушек фотографическая память, но это свойство не делало их счастливыми. Уж очень они были зависимы от условностей, как мнительный человек, которому несколько раз попались статьи об авариях на велосипедах в солнечную погоду, в результате чего он отказался от поездок на велосипеде в светлое время суток. Мышление требует взвешенной работы двух процессов: запоминания и забывания. Со мной часто случается, что я точно помню, что уже читал этот текст или слушал передачу, но совершенно не помню, о чем пойдет речь дальше. Память как будто растворяется в прошлом: еще видны контуры, но уже не различимы детали. Неспособность забывать, это такая же болезнь памяти, как и неспособность обучаться (Tully T. et al. 1994. Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila*. *Cell* 79: 39-47; Dubnau J., Tully T. 1998. Genetic discovery in *Drosophila*: new insights for learning and memory. *Annual Review of Neuroscience* 21: 407-444).

Тулли верил, что в основе всех процессов памяти лежит белок CREB, который выполняет своеобразную роль повелителя целого сонма послушных генов. Стало ясно, что ключ к памяти лежит в генетике. Нам только показалось, что мы вышли из-под тирании генов, получив способность учиться, вместо того чтобы слепо следовать врожденным инстинктам, как тут же оказалось, что в основе обучения опять таки лежат гены, благодаря которым обучение стало возможным.

Вряд ли вас удивит тот факт, что белок CREB не является специфичным для червей и мух. Почти такой же ген есть у мышей, и уже получены мутантные мыши с дефектным геном *CREB*. Как и предполагалось, они оказались неспособными к запоминанию простейших вещей, например, где находится платформа для выхода из водного бассейна, — один из классических тестов проверки обучаемости у мышей. Они также не могли запомнить, какая еда безопасна, а какая содержит токсин. Любую мышь можно временно сделать забывчивой, если впрыснуть ей в мозг антисмысловую последовательность ДНК, временно блокирующую ген *CREB*. Сверхпамять и плохая забываемость

соответствуют состоянию гиперактивации гена *CREB* (Silva A. J., Smith A. M., Giese K. P. 1997. Gene targeting and the biology of learning and memory. *Annual Review of Genetics* 31: 527-546).

От генома мыши до генома человека всего один шаг. Ген *CREB* есть и у нас. Этот ген лежит на хромосоме 2, но на хромосоме 16 находится другой вспомогательный ген — *CREBBP*, который также вовлечен в процесс управления памятью. На хромосоме 16 лежит еще один ген памяти, кодирующий альфа-интегрин, что и дало мне право посвятить данную главу этой теме.

У плодовых мушек циклический АМФ наиболее активно синтезируется в особом отделе мозга, называемом грибовидным тельцем; он представляет собой группу нейронов, вздымающуюся в виде грибовидного отростка над и без того крошечным мозгом едва заметной мушки. Если в мозгу мухи нет грибовидного тельца, она полностью теряет способность к обучению в тестах с запахами и электрическим разрядом. Грибовидное тельце выступает чем-то вроде офиса для белка CREB и циклического АМФ. Только сейчас мы начинаем понимать, как работает эта система. Проведя систематический поиск мутантов, имеющих проблемы с обучением, Рональд Дэвис (Ronald Davis), Майкл Гротевил (Michael Grotewiel) и их коллеги в Хьюстоне открыли у дрозофил еще одну мутацию, которую назвали *vo-lado*. (Это слово на сленге чилийских студентов обозначает неуклюжего и рассеянного человека. Именно так студенты Сантьяго называют своих профессоров.) Также, как и в случае с мутациями *dunce*, *cabbage* и *rutabaga*, мушки-*volado* испытывают проблемы с запоминанием простых тестов, но в отличие от других мутаций ген *volado* не имеет ничего общего с циклическим АМФ и с белком CREB. Данный ген кодирует рецептор белка, называемого альфа-интегрином, который также синтезируется в грибовидном тельце. Скорее всего, этот белок управляет образованием новых синапсов между нейронами и интеграцией их в сеть.

Чтобы проверить, не является ли этот ген «геном китайских палочек» (см. главу 12), т.е. не является ли его влияние на память опосредованным ухудшением общего состояния здоровья мушки, исследователи из Хьюстона провели великолепно спланированный эксперимент. В яйцеклетки мушек с разрушенным геном *volado* они вставили генетическую кассету с активной копией этого гена. Секрет заключался в том, что на кассете ген *volado* функционально был связан с белком «теплового шока», т.е. ген *volado* включался в работу только вслед за своим соседом, для активизации которого необходимо повышение температуры воздуха. Если температура комнатная, мушек невозможно ничему обучить. Немного поднимаем температуру — и мушки начинают прекрасно запоминать тест, но несколькими часами позже, когда организм мушек адаптируется к тепловому шоку, их способность к обучению сходит на нет. Эксперимент показал, что продукт гена *volado* необходим во время обучения, т.е. он не только создает предпосылки для обучения, но является

инструментом, с помощью которого информация записывается в мозг (Davis R. L. 1993. Mushroom bodies and *Drosophila* learning. Neuron 11: 1-14; Grotewiel M. S. et al. 1998. Integrin-mediated short-term memory in *Drosophila*. Nature 391: 455-460).

Тот факт, что белок, роль которого состоит в управлении образованием синапсов, является ключевым элементом запоминания, наводит нас на мысль, что память сама по себе является совокупностью синапсов между нейронами. Изучая что-либо, мы изменяем физическую сеть нейронов мозга таким образом, чтобы с помощью образования новых связей там, где их раньше не было или они были слабы, записать в памяти новую информацию. Я готов принять, что память работает именно так, но постичь этот процесс я не могу. Каким образом слово «*volado*» может быть представлено комбинацией синапсов? Чтобы понять это, моему мозгу явно не хватает синапсов. Впрочем, проблема памяти не станет проще, если свести ее к комбинациям молекул в нейронах. Ученым предстоит раскрыть еще одну грандиозную тайну человечества — тайну памяти. Каким сверхмощным компьютером нужно обладать, чтобы разобраться в хитросплетениях миллиардов нейронов, которые не только предоставляют механизм памяти, но сами и являются памятью! По-моему, это куда более сложная и интригующая тема, чем квантовая физика, не говоря уже о всякой ерунде, связанной с летающими тарелками.

Давайте познакомимся с тем, что уже известно об этой великой тайне. Обнаружение мутации *volado* подбросило нам гипотезу, что интегрин играет ключевую роль в процессах обучения и запоминания. Но еще раньше у ученых уже были сведения о важности интегрина. Так, к началу 1990-х годов уже было известно, что лекарства, блокирующие интегрин, влияют на память. Особо сильное воздействие эти препараты оказывают на процесс *длительной потенциации*, т.е. на долговременную и ассоциативную память. В глубине мозга находится структура, называемая гиппокампом (от греч. *hipposampus* — морской конек). Часть гиппокампа называют рогом Амона (древнеегипетский бог, которого часто изображали в виде козла или барана и которого Александр Македонский объявил своим отцом после таинственного посещения им оазиса Сива в Ливии). В роге Амона собрано множество пирамидальных нейронов (опять ассоциация с Древним Египтом), к которым подходят многочисленные отростки сенсорных нейронов. Пирамидальный нейрон довольно трудно активизировать. Для этого требуется по крайней мере несколько импульсов, пришедших одновременно от разных сенсорных нейронов. После активизации пирамидальный нейрон становится более чувствительным, но его чувствительность избирательна. Он реагирует только на сигналы от тех нейронов, которые активизировали его. Так, вид пирамиды и слово «Египет» могут образовать пару с общим пирамидальным нейроном, в результате чего один сигнал вызывает ассоциацию с другим сигналом. В то же время словосочетание «морской конек», даже если сигнал от него направляется к тому

же самому пирамидальному нейрону, не вызывает ассоциаций ни с пирамидами, ни с Египтом, поскольку сигналы не были одновременными. Это пример работы процесса длительной потенциации. Возможно, теперь, если вы услышите слово «Египет», вам вспомнится пирамидальный нейрон. Это значит, что у вас в гиппокампе сложилась еще одна ассоциация.

Долговременная потенциация, также, как и процесс обучения морских червей, полностью основана на изменении физиологических свойств синапсов. В данном случае изменяется проводимость синапсов между сенсорными и пирамидальными нейронами. Изменение свойств синапсов происходит с участием интегрин. Интересно, что блокирование интегрин не мешает возникновению ассоциации, но препятствует закреплению этой ассоциации на длительное время. Вероятно, от интегрин как-то зависит прочность образовавшегося синапса.

Рассмотрев приведенные выше примеры, можно предположить, что память хранится в пирамидальных нейронах. Воспоминания о детстве вообще не связаны с гиппокампом. Они хранятся в коре головного мозга. В гиппокампе происходит подготовка материала для длительного запоминания. Каким-то образом вновь появившиеся ассоциации передаются в кору головного мозга для длительного хранения. Мы знаем это благодаря врачебным описаниям последствий нескольких трагических несчастных случаев, произошедших в 50-х годах прошлого столетия. Один из пациентов, известный в научной литературе как Н.М., перенес лоботомию, необходимую для прекращения припадков эпилепсии, которые появились у него после аварии на велосипеде. Другой пациент, известный как N.A., был оператором авиационного радара. Однажды он собирал модель самолета за своим столом, чтобы скоротать время. Так случилось, что он отвлекся от своего занятия и резко повернулся. В это время его товарищ, тоже видимо от скуки, упражнялся с рапирой и как раз делал выпад вперед. Рапира прошла через ноздрю прямо в мозг несчастного.

Оба человека по сей день страдают амнезией. Они помнят только то, что было с ними в детстве и в молодости, но память резко обрывается на событиях, происшедших за несколько лет до несчастного случая. Они помнят и могут повторить то, что произошло несколько минут назад, если не перебить их. Но стоит их отвлечь, и память моментально стирается. Кратковременная память не переходит в долговременную. Они не помнят лиц людей, с которыми встречаются каждый день на протяжении всех лет после несчастного случая. N.A., у которого амнезия в более легкой форме, жаловался, что не может смотреть фильмы, так как за время рекламы полностью забывает, о чем был фильм.

Н.М. может усваивать новые практические навыки и легко затем использует их в жизни, однако не помнит, когда он этому научился и кто его учил. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что процессуальная память

формируется иначе и отделена от декларативной памяти фактов и событий. Это различие между типами памяти подтверждается другими наблюдениями. Так, были описаны случаи амнезии у трех юношей, которые не могли запоминать факты и события, но, тем не менее, закончили школу, поскольку чтение, письмо и решение задач давались им без видимых затруднений. Сканирование мозга показало, что у всех трех юношей размер гиппокампа меньше, чем у других людей (Vargha-Khadem F. et al. 1997. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277: 376-380).

Сейчас уже мы не только знаем, что запоминание происходит с участием гиппокампа, но можем предположить, как это происходит. У пациентов Н.М. и N.A. были повреждены участки мозга, связывающие между собой две области обработки и хранения памяти — срединная часть височной доли большого мозга (была удалена у Н.М.) и промежуточный мозг (частично поврежден у N.A.). Базируясь на этих данных, неврологи постепенно сузили область поиска основного центра памяти до области, называемой окологиппокампным кортексом. В этой области сигналы от зрительных, слуховых, обонятельных и других сенсорных нервов обрабатываются и превращаются в ассоциативную память, вероятно, при активном участии белка CREB. Затем информация передается в гиппокамп, а оттуда — в промежуточный мозг для временного хранения. Если информация окажется востребованной, то она передается для длительного хранения в кору головного мозга. Вам знаком этот странный момент, когда вы вдруг ловите себя на том, что можете вспомнить номер телефона, не заглядывая в записную книжку. Просто ночью во время сна информация из промежуточного мозга была помещена в кору головного мозга. В экспериментах на крысах было показано, что нейроны промежуточного мозга активизируются ночью.

Мозг человека — гораздо более впечатляющее творение, чем геном. Триллионы синапсов, образующих трехмерную сеть, несут в себе несравнимо больше информации, чем миллионы нуклеотидов, выстроенных в линейную нить. Мозг — не только хранилище данных, но также самый мощный компьютер для обработки этих данных. Для его функционирования необходима энергия и множество белков, обеспечивающих генерирование электрических импульсов и химических сигналов. Насколько это сложнее молекулы ДНК, состоящей всего из четырех нуклеотидов! Кроме того, синапсы и нейроны постоянно меняются и воспринимают новую информацию, даже когда вы просто смотрите вдаль. Чтобы внести изменения в геном, требуются многие поколения. Мозг воспринимает информацию, которая в свою очередь изменяет мозг, делает его более ловким в восприятии и обработке информации особого типа. Этот процесс саморазвития мы называем практикой. Геном в этом плане гораздо более консервативен. На протяжении миллиардов лет одни и те же гены выполняют одни и те же функции под управлением одних и тех же механизмов контроля и регуляции. Насколько наша жизнь разнообразнее и богаче сухой механики генов! Остановимся на этом и вспомним, о чем предупреждал нас Джеймс Марк Болдуин и что так высоко

оценили современные разработчики искусственного разума: генетическая наследственность и воля разума являются двумя сторонами медали. Мозг создается генами. Мозг настолько хорош, насколько хорош проект мозга, заложенный в генах. Способность мозга изменяться в ответ на сигналы из окружающей среды также предопределена генами. Великой тайной природы является то, как простой, линейный и консервативный геном может кодировать сложный, трехмерный и динамически развивающийся мозг. Эта тайна еще ждет своих первооткрывателей, в числе которых будут не только генетики, но и кибернетики, философы и социологи. Гены демонстрируют нам удивительный пример прогрессивной эволюции, но не за счет усиления контроля над организмом, а за счет делегирования своих полномочий более высокоорганизованным структурам. Нам есть чему поучиться у наших генов.

Хромосома 17

Смерть

Процесс накопления знаний означает не только возникновение новых связей между нейронами, но и удаление старых связей. В мозгу эмбриона нервные клетки образуют значительно более сложную сеть взаимосвязей, многие из которых разрываются и исчезают по мере взросления. Например, у новорожденных половина клеток зрительной коры головного мозга получает импульсы сразу от обоих глаз. Вскоре после рождения в результате радикального обрезания лишних аксонов происходит разделение зрительной коры больших полушарий на области, которые обрабатывают информацию только от левого или правого глаза. Удаление несущественных связей ведет к функциональной специализации областей мозга. Точно так же скульптор скалывает лишние части в глыбе мрамора, чтобы освободить скрытое в ней произведение искусства. У слепых от рождения младенцев млекопитающих специализации зрительной коры мозга не происходит.

Устранение лишних связей между нервными клетками означает не только разрывы синапсов. Гибнут сами клетки. Мы столько раз слышали печальную историю о том, что нервные клетки гибнут и больше не восстанавливаются. За день можно потерять до 1 млн нервных клеток. Но вот у мыши с дефектным геном *ced-9* нервные клетки не умирают, что не делает ее умнее. Напротив, такую мышь ждет печальный конец с огромным, но совершенно неразвитым мозгом. У эмбрионов на поздних месяцах развития и у грудных де

тей нервные клетки гибнут в мозгу с невероятной скоростью. Но это не результат болезни, а способ развития мозга. Если бы клетки не гибли, мы бы не могли думать (Hakem R. et al. 1998. Differential requirement for caspase 9 in apoptotic pathways *in vivo*. *Cell* 94: 339-352).

Подталкиваемые определенными генами, к которым относится ген *ced-9*,

здоровые клетки организма совершают массовый суицид. (Разные гены семейства *ced* вызывают гибель клеток других органов.) Гибель клеток осуществляется в строгом соответствии с предначертанным планом. Так, у микроскопического червя нематоды эмбрион перед рождением из яйца состоит из 1 090 клеток, но затем 131 из них погибает, оставляя взрослый организм ровно с 959 клетками. Эти клетки как будто приносят себя в жертву ради процветания организма наподобие солдат, которые с криком «За Родину» идут в смертельную атаку, или подобно рабочим пчелам, которые погибают, оставляя свое жало в теле незваного гостя. Аналогия, между прочим, не такая уж надуманная. Взаимоотношения между клетками организма действительно напоминают отношения между пчелами в улье. Предки всех клеток организма были когда-то свободно живущими одноклеточными организмами. Их «решение» организовать кооператив, принятое однажды 600 млн лет назад, было следствием тех же причин, которые заставили объединиться в семьи предков общественных насекомых (только произошло это гораздо позже, примерно 50 млн лет назад). Генетически родственные создания, в одном случае на клеточном уровне, а в другом — на уровне организмов, оказались гораздо более устойчивыми к превратностям судьбы, когда распределили между собой функции, оставив репродуктивную функцию в одном случае половым клеткам, а во втором — царице семейства (Ridley M. 1996. *The origin of virtue*. Viking, London; Raff M. 1998. Cell suicide for beginners. *Nature* 396:119-122).

Аналогия оказалась настолько хорошей, что позволила ученым лучше понять природу многих неинфекционных соматических заболеваний. Нередко среди солдат возникают мятежи, направленные против командования, да и среди пчел дисциплина поддерживается не только инстинктом, но и коллективной бдительностью и изгнанием лодырей из улья. На генетическом уровне лояльность рабочих пчел своей царице поддерживается тем, что пчелиная матка спаривается сразу с несколькими самцами. Генетическая неоднородность потомства не дает возможности проявиться генам, направленным на развал семьи и на возврат к одиночному образу жизни. Проблема мятежа является острой также для клеток многоклеточных организмов. Постоянно некоторые клетки забывают о своем патриотическом долге, который состоит в обеспечении всем необходимым половых клеток. Вместо этого они начинают делиться и вести себя как самостоятельные организмы. В конце концов, каждая клетка является потомком свободно живущих предков. Прекращение деления идет вразрез с основной тенденцией развития всех живых организмов, а точнее, их генов, — воспроизводить самих себя. Во всех тканях организма каждый день появляются мятежные произвольно делящиеся клетки. Если организм не сможет их остановить, возникает раковая опухоль.

Но обычно у организма есть средства для подавления мятежа раковых клеток. Каждая клетка содержит систему генов, которые стоят на страже организма и включают программу самоуничтожения при первых признаках

бесконтрольного деления клетки. Наиболее известный ген клеточного суицида, о котором написано множество статей, начиная с того дня, когда он был обнаружен в 1979 году, — это ген TP_{53} , лежащий на коротком плече хромосомы 17. В этой главе мы расскажем о проблеме рака с точки зрения генов, чья задача состоит в обеспечении самоликвидации раковых клеток.

В то время, когда Ричард Никсон в 1971 году объявил войну раку, ученые практически ничего не знали о своем враге, помимо очевидного факта интенсивного деления клеток в пораженных тканях. Также было очевидно, что в большинстве случаев онкология не является ни инфекционным, ни наследственным заболеванием. Общепризнанным было мнение, что рак — это не отдельное заболевание, а проявление самых разнообразных нарушений функционирования организма, часто связанных с воздействием внешних факторов, которые ведут к неконтролируемому делению клеток. Так, трубочисты «зарабатывают» рак мошонки в результате постоянного контакта с дегтем; рентгеновское или радиационное облучение ведет к лейкоз; у курильщиков и строителей, работающих с асбестом, развивается рак легких и т.д. и т.п. Также было понятно, что влияние канцерогенных факторов может быть не прямым, а связанным с общим ослаблением иммунной системы организма.

На проблему рака под другим углом зрения удалось посмотреть благодаря открытиям нескольких конкурирующих групп ученых. Так, в 1960 году Брюс Эймс (Bruce Ames) из Калифорнии показал, что общим между такими канцерогенами как рентгеновское облучение и деготь является их способность разрушать ДНК. Эймс предположил, что причина рака кроется в генах.

Другое открытие произошло намного раньше, еще в 1909 году: Пейтон Роус (Peyton Rous) доказал инфекционную природу саркомы цыплят. Его работа долго оставалась незамеченной, поскольку инфицирование довольно сложно воспроизводилось в эксперименте. Но в 1960-х годах было описано множество новых онковирусов животных, включая вирус саркомы цыплят. В возрасте 86 лет Роус получил Нобелевскую премию за свое давнее открытие. Вскоре были обнаружены онковирусы человека и стало ясно, что целую группу онкологических заболеваний, таких, как рак шейки матки, следует считать в некоторой степени инфекционными (Cookson W. 1994. *The gene hunters: adventures in the genome jungle*. Aurum Press, London).

Как только стало возможным секвенирование (прочтение) геномов организмов, ученые узнали, что известный вирус саркомы Роуса несет в себе особый ген, названный *src*, который ответствен за онкологическое превращение клеток. В геномах других онковирусов были обнаружены свои «онкогены». Так же, как и Эймс, вирусологи увидели генетическую природу онкологии. Но в 1975 году только появившаяся теория о роли генов в развитии рака была перевернута с ног на голову. Оказалось, что страшный ген *src* имеет совсем не вирусное

происхождение. Это нормальный ген любого организма — куриного, мышинного и нашего с вами, — который зловердный вирус саркомы Роуса просто стащил у одного из своих хозяев.

Более консервативные врачи долго отказывались признавать генетическую подоплеку онкологических заболеваний — в конце концов, за исключением некоторых редких случаев, онкология не является наследственным заболеванием. Они забывали о том, что геном имеет свою историю не только от поколения к поколению, но и в каждой отдельной клетке организма. Генетические заболевания в отдельных органах или отдельных клетках, хотя и не передаются по наследству, все же остаются классическими генетическими заболеваниями. В 1979 году, чтобы подтвердить роль генов в возникновении рака, онкологическая опухоль у мышей была вызвана экспериментально путем введения в клетки ДНК из раковых клеток.

У ученых сразу же возникли гипотезы относительно того, к какому классу генов могут относиться онкогены. Безусловно, это должны быть гены, ответственные за рост и деление клетки. Нашим клеткам нужны такие гены для пренатального роста эмбриона и для развития детей, а также для затягивания и заживления ран. Но чрезвычайно важно, чтобы большую часть времени эти гены оставались выключенными. Неконтролируемое включение таких генов ведет к катастрофе. В «куче» из 100 триллионов постоянно делящихся клеток у онкогенов есть уйма возможностей обойти запреты и остаться включенными даже без помощи таких мутагенов, как сигаретный дым или солнечный ультрафиолет. К счастью, в клетках также есть гены, роль которых состоит в уничтожении быстро делящихся клеток. Первые такие гены были обнаружены в середине 1980-х годов Генри Харрисом (Henry Harris) из Оксфорда, и им было присвоено имя опухолевых супрессоров. Их действие противоположно активности онкогенов. Свою функцию они выполняют по-разному. Обычно происходит блокирование цикла развития клетки на определенной стадии до тех пор, пока механизмы внутреннего контроля не проверят состояние клетки. Если тревога была ложной, клетка будет разблокирована. Стало ясно, что для возникновения раковой клетки в ней должно произойти два события: включение онкогена и разрушение гена-супрессора. Вероятность выполнения двух условий довольно мала, но и это еще не конец истории. Обманув гены-супрессоры, раковая клетка теперь должна пройти еще один более жесткий генетический контроль. Специальные гены активизируются в результате неестественного деления клетки и дают команду другим генам на синтез веществ, убивающих клетку изнутри. Эту роль берет на себя ген $TP_{чГ}$

Ген TP_{53} впервые был обнаружен Дэвидом Лэйном (David Lane) в Данди (Dundee), Великобритания. Сначала его приняли за онкоген. Лишь позже стало известно, что его роль состоит в подавлении раковых клеток. Лэйн со своим

коллегой Питером Холлом (Peter Hall) как-то раз в пабе спорили о назначении гена TP_{53} , и Холл предложил на себе, как на морской свинке, доказать противораковую роль гена. Чтобы получить разрешение для проведения опытов на животных, нужно было ждать месяцы, а волонтер был рядом. Холл несколько раз облучил небольшой участок кожи на руке, а Лэйн в течение двух недель брал образцы ткани для биопсии. Было обнаружено существенное повышение содержания в клетках белка p53 — продукта гена TP_{53} последовавшее вслед за облучением. Эксперимент показал, что ген включается в ответ на действие канцерогенного фактора. Лэйн продолжил исследования белка p53 как противоракового препарата. К моменту выхода этой книги в свет в Данди должны были начаться клинические испытания препарата на группе добровольцев под контролем врачей. Небольшой шотландский городок в устье Тэи, который до сих пор славился лишь мешковиной и мармеладом, постепенно превращается в мировой центр онкологических исследований. Белок p53 стал уже третьим перспективным противораковым препаратом, разработанным учеными Данди.

Мутация в гене TP_{53} — одно из необходимых условий летального рака. В 55% случаев рака у людей в раковых клетках обнаруживается дефект этого гена, а при раке легких мутация обнаруживается более чем в 90% случаев. У людей с врожденным дефектом гена TP_{53} хотя бы на одной хромосоме вероятность возникновения онкологических заболеваний в юном возрасте достигает 95%. Возьмем, например, рак прямой кишки. Обычно эта болезнь начинается с мутации в гене-супрессоре APC. Если в развившемся полипе произойдет следующая мутация в онкогене RAS , то на месте полипа появляется опухоль аденома. Заболевание переходит в более опасную фазу после третьей мутации в одном пока неопределенном гене-супрессоре. Но опухоль становится летальной карциномой только после того, как произойдет четвертая мутация в гене TP_{53} . Похожие схемы развития применимы к другим формам рака. И всегда последней происходит мутация в гене TP_{53} .

Теперь вы видите, почему ранняя диагностика рака так важна для его успешного лечения. Чем больше становится опухоль, тем большей становится вероятность очередной мутации как в силу общей теории вероятности, так и в результате все ускоряющейся частоты деления клеток, что ведет к ошибкам в геноме. У людей, предрасположенных к онкологическим заболеваниям, часто обнаруживается мутация в так называемых генах-мутаторах, что ведет к возрастанию числа случайных мутаций в геноме. К таким генам, скорее всего, относятся гены рака молочной железы, $BRCA_1$ и $BRCA_2$, о которых мы говорили при рассмотрении хромосомы 13. Раковые клетки находятся под прессом такого

же эволюционного процесса, который довлеет над популяцией кроликов. Точно так же, как потомки быстро размножающейся пары кроликов вскоре вытесняют своих более пассивных соседей, в раковой опухоли линии быстро растущих клеток вытесняют умеренно растущие клетки. Так же, как в популяции кроликов выживают и оставляют потомство лишь те из них, кто умело прячется от сов и лисиц, в раковой опухоли из множества мутаций отбираются только те, которые помогают раковым клеткам успешно противостоять защитным силам организма. Развитие раковой опухоли происходит в точном соответствии с эволюционной теорией Дарвина. Несмотря на огромное разнообразие мутаций, течение онкологических заболеваний сходно в большинстве случаев. Мутации случайны, но направленность селективного процесса и его механизмы одинаковы для всех людей.

Также становится понятным, почему вероятность возникновения онкологических заболеваний удваивается с каждым десятилетием нашего возраста, являясь преимущественно болезнью пожилых людей. В результате случайных мутаций у части людей в популяции рано или поздно происходят мутации в генах-супрессорах, таких как TP_2 или в онкогенах, что ведет к необратимым и часто фатальным последствиям. Доля онкологии среди причин смерти людей колеблется от 10 до 50% в обратной зависимости от уровня развития медицины. Чем лучше врачи справляются с другими заболеваниями, тем дольше становится средняя продолжительность жизни и, соответственно, тем больше мутаций человек успевает накопить, и тем более вероятным становится возникновение онкологических заболеваний. Вероятность того, что в результате случайных мутаций будут повреждены важные гены-супрессоры и активизированы опасные онкогены, чрезвычайно мала. Но если мы умножим эту вероятность на число клеток в организме и число делений, то к определенному времени эта вероятность перейдет в закономерность. «Одна фатальная мутация на 100 триллионов клеточных делений становится не такой уж редкостью», — сказал по этому поводу Роберт Вайнберг (Robert Weinberg 1998. *One renegade cell*. Weidenfeld and Nicolson, London).

Давайте ближе познакомимся с геном TP_{5T} . Ген состоит из 1 179 «букв» и кодирует довольно простой белок p53, который достаточно быстро разрушается в клетке другими белками и «живет» в среднем не более 20 мин. Более того, все это время белок p53 находится в неактивном состоянии. Но как только в клетке возникают определенные сигналы, синтез белка стремительно возрастает, а его деградация ферментами клетки прекращается. Что это за сигналы, до сих пор не ясно. Определенно, фрагменты ДНК, образующиеся в результате разрушения или неправильного копирования хромосом, являются одним из таких сигналов. Разорванные фрагменты ДНК также влияют на активность самого белка p53. Как бойцы спецназа, молекулы белка бросаются в схватку. Можно представить себе, что лихой белок p53 выходит на сцену и заявляет: «С этого момента управление

операцией я беру на себя». Основная функция белка p53 состоит во включении в работу других генов и белков. Дальше события развиваются по одному из следующих сценариев: либо клетка прекращает пролиферацию и репликацию ДНК до того момента, пока ситуацию проясняют специальные репаративные белки, либо включается программа на самоуничтожение.

Еще одним сигналом, активизирующим белок p53, является недостаток кислорода в клетке, что характерно для раковой опухоли. Внутри быстро растущей опухоли нарушается кровоснабжение, и клетки начинают задыхаться. Злокачественные новообразования справляются с этой проблемой за счет выработки специальных гормонов, которые заставляют организм возвращать новые артерии для питания опухоли. Именно этим артериям, напоминающим клешни рака, опухоль обязана своим названием, используемым еще в Древней Греции. Целое направление в разработке лекарств от рака посвящено поиску веществ, которые блокируют процесс *ангиогенеза*—образования новых кровеносных сосудов в раковой опухоли. Но обычно белок p53 разбирается в ситуации еще до того, как опухоль приступит к ангиогенезу, и уничтожает ее на ранних стадиях развития. В тканях с плохим кровоснабжением, таких, как кожа, сигнал недостатка кислорода недостаточно четок, что позволяет опухоли развиваться и нейтрализовать белок p53. Вероятно, поэтому меланома кожи столь опасна (Levine A. J. 1997. P_{53} , the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 88: 323-331).

Не удивительно, что белку p53 присвоили имя «защитник генома», или даже «Ангел-хранитель генома». Ген $7P_{53}$ представляет собой что-то вроде капсулы с ядом во рту солдата, которая растворяется только при первых признаках измены. Такое самоубийство клеток называют *стоппюзисом*, от греческого слова, обозначающего осенний листопад. Это наиболее эффективное естественное средство борьбы с раком, последняя линия обороны организма. Сейчас все больше накапливается сведений о том, что почти все современные успешные средства лечения рака так или иначе оказывают влияние на белок p53 и его коллег. Раньше считалось, что эффект радиотерапии и химиотерапии сводится к разрушению ДНК в быстро делящихся клетках. Но если это так, почему в одних случаях лечение эффективно, а в других — не оказывает никакого эффекта? В развитии любой раковой опухоли наступает момент, когда ее клетки перестают реагировать на радио- и химиотерапию. Какова причина этого? Если терапия просто убивает растущие клетки, эффективность лечения должна только увеличиваться по мере ускорения роста опухоли.

Скотт Лоу (Scott Lowe) из лаборатории Колд-Спринг-Харбор нашел ответ на этот вопрос. «Противоопухолевая терапия действительно, повреждает в некоторой степени ДНК в растущих клетках, — сказал он, — но в недостаточной степени, чтобы убить их». Зато фрагменты разрушенной ДНК являются лучшими

стимуляторами активности белка p53, который запускает процесс самоуничтожения раковых клеток. Таким образом, радио- и химиотерапия больше напоминает вакцинацию — процесс активизации внутренних защитных сил организма. Вскоре появились экспериментальные данные, подтверждающие теорию Лоу. Облучение, а также химические вещества 5-фторурацил, этопозид и доксорубин, часто используемые в химиотерапии, вызывали апоптоз в лабораторной культуре тканей, инфицированной онковирусом. А в тех случаях, когда на поздних стадиях заболевания раковые клетки перестают реагировать на терапию, этому всегда сопутствует мутация в гене TP_{53} У неподдающихся лечению опухолей кожи, легких, молочной железы, прямой кишки, крови и простаты мутация в гене TP_{53} происходит еще на ранних стадиях развития болезни.

Это открытие имело важное значение для поиска новых средств борьбы с раком. Вместо того чтобы искать вещества, убивающие растущие клетки, врачам следовало бы вести поиск веществ, запускающих процесс клеточного суицида. Это не означает, что химиотерапия бесполезна, но ее эффективность явилась следствием случайного совпадения. Теперь, когда механизмы терапевтического влияния на раковые клетки становятся более понятными, можно ожидать качественного прорыва в создании новых лекарств. В ближайшей перспективе можно будет по крайней мере избавить больных от лишних мук. Если врач с помощью генетического анализа установит, что ген TP_{53} уже разрушен, то нет необходимости подвергать пациента болезненной, но бесполезной терапии в последние месяцы его жизни (Lowe S. W. 1995. Cancer therapy and p53. *Current Opinion in Oncology* 7: 547-553).

Онкогены, в их нормальном немутированном состоянии, необходимы клеткам для роста и деления на протяжении жизни организма: кожа должна регенерировать, должны формироваться новые клетки крови, срастаться кости, затягиваться раны и т.д. Механизмы подавления роста раковых клеток должны регулироваться таким образом, чтобы не мешать нормальному росту и развитию организма. В организме есть средства, позволяющие клеткам не только быстро делиться, но и быстро прекращать рост в нужный момент. Лишь сейчас становится ясно, как эти механизмы реализуются в живой клетке. Если бы эти механизмы контроля были разработаны человеком, мы бы поражались его нечеловеческому гению.

И вновь ключевым элементом системы выступает апоптоз. Онкогены заставляют клетку расти и делиться, однако в то же время, как это ни удивительно, некоторые из них выступают в роли триггеров клеточного самоубийства. Например, ген *MYC* отвечает одновременно за рост и за смерть клетки, но его убийственная функция временно блокируется внешними

факторами, называемыми сигналами жизни. Если сигналы жизни прекращают поступать, а белок гена *MYC* все еще находится в активной форме, наступает смерть клетки. Творец, зная несдержанный характер гена *MYC*, снабдил его двумя противоположными функциями. Если в какой-то из клеток ген *MYC* выбивается из-под контроля, этот же ген ведет клетку к самоубийству сразу после того, как прекращают поступать сигналы роста. Творец предпринял также дополнительные меры предосторожности, увязав вместе три разных онкогена, *MYC*, *BCL-2* и *RAS*, так, чтобы они контролировали друг друга. Нормальный рост клетки возможен, только если все три гена координируют свою работу друг с другом. По словам ученых, открывших этот феномен, «как только пропорции нарушаются, срабатывает затвор ловушки, и клетка оказывается мертвой или в таком состоянии, что уже не представляет собой онкологической угрозы» (Huber A.-0., Evan G. I. 1998. Traps to catch unwary oncogenes. *Trends in Genetics* 14: 364-367).

Моя история о белке p53, как и вся моя книга, должна послужить аргументом в споре с теми, кто считает генетические исследования опасными для человечества и предлагает всячески ограничивать ученых в проникновении в тайны природы. Все попытки разобраться в работе сложных биологических систем, не прикасаясь к ним, ущербны и бесплодны. Самоотверженный труд врачей и ученых, в течение столетий изучавших рак, хотя и заслуживает признания, дал ничтожно мало по сравнению с достижениями последнего десятилетия, когда врачи получили в свои руки генетические методы исследований. Одним из первых идею проекта «Геном человека» озвучил в 1986 году итальянский лауреат Нобелевской премии Ренато Дулбекко

(Renato Dulbecco), который просто заявил, что это единственный способ победить рак. Впервые у людей появилась реальная возможность получить лекарство от рака — наиболее частой и ужасающей своей неотвратимостью причины смерти современных людей. И эта возможность была обеспечена генетиками. Те, кто пугает людей мифическими монстрами генетических экспериментов, должны помнить об этом (Cook-Deegan R. 1994. *The gene wars: science, politics and the human genome*. W. W. Norton, New York).

Как только природа находит удачное решение одной проблемы, этот же механизм используется для решения других проблем. Помимо выполнения функции устранения раковых клеток, апоптозис играет важную роль в противостоянии инфекциям. Если клетка обнаруживает, что заражена вирусом, для организма будет лучше, если она самоликвидируется (заболевшие муравьи и пчелы также покидают колонию, чтобы не заражать своих собратьев). Есть экспериментальные подтверждения суицида зараженных клеток, и известны механизмы, с помощью которых некоторые вирусы пытаются заблокировать апоптозис клеток. Была отмечена такая функциональность мембранного белка вируса Эбштейна-Барра, вызывающего мононуклеоз. Два белка у вируса

папилломы человека, который вызывает рак шейки матки, блокируют ген TP_{53} и другие гены-супрессоры.

Как я отмечал в главе 4, синдром Хантингтона вызывает незапланированный апоптоз нервных клеток мозга, которые уже ничем не удастся заменить. У взрослого человека нейроны не восстанавливаются, поэтому повреждения головного и спинного мозга часто ведут к необратимым последствиям. Способность к размножению нейроны утратили в ходе эволюции, поскольку в ходе развития организма каждый нейрон приобретает свою неповторимую функциональную уникальность и особое значение в сети нейронов. Замена нейрона молодой, наивной и неопытной клеткой принесет больше вреда, чем пользы. Поэтому апоптоз зараженных вирусами нейронов в отличие от апоптоза в других тканях приводит лишь к эскалации заболевания.

Некоторые вирусы по неизвестным пока причинам активно стимулируют апоптоз нервных клеток, в частности энцефалитный альфавирус (Krakauer D. C., Payne R. J. H. 1997. The evolution of virus-induced apoptosis. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B* 264: 1757-1762).

Апоптоз играет важную роль в элиминации активных транспозонов. Особо строгий контроль над эгоистичными генами установлен для половых клеток. Было определено, что контрольные функции берут на себя фолликулярные клетки яичников и клетки Сертоли в семенниках. Они индуцируют апоптоз в созревающих половых клетках, если в них обнаружены хоть какие-то признаки активности транспозонов. Так, в яичниках пятимесячного эмбриона женского пола находится до 7 млн яйцеклеток. К моменту рождения из них остается только 2 млн, и только около 400 яйцеклеток произведут яичники в течение жизни женщины. Все остальные клетки, которые строгие контролеры посчитали недостаточно совершенными, получают команду на самоубийство. Организм — это тоталитарное деспотичное государство.

Хромосома 18

Исцеление

В начале третьего тысячелетия перед нами впервые открылась возможность стать редакторами текста, записанного в геноме. Геном перестал казаться священным, а стал чем-то вроде электронного документа на дискете. Мы можем кое-что вырезать и кое-что добавить, переставить абзацы и изменить порядок слов. В этой главе мы обсудим, как это можно сделать и надо ли это делать. Странно, но лишь только в наших руках оказались инструменты для редактирования генома, мы остановились в замешательстве, и нам вдруг захотелось по-прежнему взирать на геном как на Святое Писание. Итак, давайте познакомимся с современными средствами манипулирования генами.

Хотя перед генетиками никогда не ставились такие далекие цели, негласно считается, что конечной целью развития генетики — если хотите, вершиной ее развития — является генетическое моделирование человека. Вероятно, в будущем, может, через несколько столетий, человека можно будет укомплектовывать новыми генами, которых не существовало в природе. На современном этапе развития генетики речь идет пока только о добавлении генов, позаимствованных от других людей или от животных и растений. Возможно ли это? А если возможно, соответствуют ли такие операции нашим представлениям об этике?

Давайте возьмем для примера ген на хромосоме 18, который подавляет развитие рака позвоночника. Мы познакомились в предыдущей главе с данной разновидностью генов-супрессоров, хотя точная локализация на хромосомах для многих из них пока не установлена. Точное местонахождение на хромосоме 18 данного гена, которому уже присвоили имя *DCC*, тоже не известно, однако известно, что данный ген управляет ростом аксонов в стволе спинного мозга и вроде бы никак напрямую не связан с подавлением раковой опухоли. Возможно, супрессором является другой ген, сцепленный с *DCC*. Известно только, что мутации в окрестностях данного гена, выявляемые с помощью генетических маркеров, существенно повышают риск заболевания раком позвоночника. Появится ли возможность в будущем извлечь этот ген, как неисправную свечу зажигания из двигателя автомобиля, и заменить его на исправную версию гена? Скорее всего, в ближайшем будущем это станет возможным.

Я достаточно стар, чтобы еще помнить, как на заре своей журналисткой карьеры разрезал распечатку статьи на абзацы с помощью обычных ножниц и склеивал их в нужной последовательности, пользуясь обычным клеем. Сейчас чтобы переместить абзац с места на место я использую маленькие значки текстового редактора, на которых добрые разработчики компании Microsoft поместили изображения ножниц и других инструментов, чтобы обозначать те же самые действия. (Только что перетащил и вставил данный абзац из другого места в тексте.) Тем не менее принципы редактирования остались прежними: вырезаем в одном месте и вставляем текст там, где он необходим.

Чтобы выполнить подобные действия над текстом генов, нам тоже потребуются ножницы и клей. К счастью, природа уже подготовила эти инструменты для собственных целей. В качестве клея выступает фермент лигазы, который склеивает разорванные нити ДНК. Ножницы — ферменты рестрикции — были обнаружены у бактерий еще в 1968 году. У бактерий эти ферменты используются для борьбы с вирусами. С их помощью чужеродная ДНК разрезается на кусочки. Но в отличие от обычных ножниц рестриктазы довольно смысленные: они режут ДНК не где попало, а лишь

там, где обнаруживают определенный «текст». Сейчас известно более 400

разных рестриктаз, и каждая ищет только свой строго определенный текст. Рестриктазы работают как заправские редакторы, разрезая абзацы на части только там, где находится ключевое слово.

В 1972 году Поль Берг (Paul Berg) из Стэнфордского университета с помощью ферментов рестрикции разрезал в пробирке вирусную ДНК, а затем сшил кусочки случайным образом с помощью фермента лигазы. Он стал первым человеком, получившим «рекомбинантную» ДНК. Люди научились делать то, что ретровирусы проделывают уже миллионы лет: встраивают свои гены в хромосому. К концу прошлого столетия была получена первая рекомбинантная бактерия: кишечная палочка со встроенным геном лягушки.

Это сообщение взбудоражило общественность, обеспокоенную тем, не несут ли новые технологии опасности человечеству. Опасения разделяли и сами ученые. Ширилось мнение, что следует сделать паузу и хорошо подумать, прежде чем продолжать эксперименты по рекомбинации генов. В 1974 году в среде ученых звучали призывы к объявлению моратория на проведение генетических экспериментов, что еще больше насторожило широкую публику: если ученые не уверены в безопасности, то тут, действительно, есть чего опасаться. Природа поместила бактериальные гены в бактерии, а лягушачьи — в лягушек. Кто мы такие, чтобы нарушать естественный ход вещей? Не будут ли последствия ужасными для человечества? Конференция, прошедшая в Азиломаре (Asilomar) в 1975 году, отбросила доводы консервативно настроенных ученых и дала добро на возобновление исследований в области генетической инженерии с соблюдением строжайших мер безопасности и под наблюдением государственных комитетов. Ученые признали необходимость контроля, и общественность постепенно успокоилась. Новый всплеск общественной критики генетических исследований пришелся на середину 1990-х годов, но в этот раз темой была не столько безопасность, сколько этичность методов.

Появились первые биотехнологические компании. Сначала Genentech, потом Cetus и Biogen, а затем множество компаний по всему миру. Невероятные новые возможности вызывали интерес у бизнесменов. Ученые научились конструировать бактерии, которые продуцируют несвойственные им белки, важные для медицины, пищевой промышленности и других отраслей производства. Стали появляться и первые разочарования. Например, оказалось, что бактерии не подходят для синтеза большинства человеческих белков, да и степень изученности белков человека и их роли была недостаточной для их широкого медицинского использования. Несмотря на объемные инвестиции в венчурные проекты, единственной компанией, приносящей прибыли своим акционерам, является пока только Applied Biosystems, которая занимается разработкой оборудования для других биотехнологических компаний. Тем не менее примеры успешного внедрения в производство продуктов биотехнологической промышленности хорошо известны. В конце 1980-х годов

гормон роста, полученный с помощью генетически модифицированных бактерий, заменил в медицине свой дорогостоящий и потенциально опасный аналог, получаемый из мозга умерших людей. Настороженность широких масс общественности относительно этичности и безопасности генетических исследований оказалась беспочвенной: за 30 лет использования методов генной инженерии не произошло ни одного инцидента, приведшего к человеческим жертвам или к экологическим проблемам. Пока все идет довольно гладко.

Компания Genentech, образованная в 1976 году, лидирует в области генной инженерии, она занимается синтезом медицинских препаратов (инсулин и многие другие гормоны, полученные с помощью бактерий). Cetus — компания по разработке методов генетической диагностики. В этой компании был разработан наиболее широко используемый в генетике метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Biogen — биотехнологическая компания по производству лекарств для лечения аутоиммунных заболеваний и рака.

Методы генетической инженерии в большей степени повлияли на науку, чем на промышленность. Стало возможным клонировать гены (не следует путать клонирование генов с клонированием организмов). Суть клонирования состоит в том, что отыскав иголку (ген) в стоге сена (геноме), исследователь получил возможность вырезать этот ген и вставить его в бактерию, чтобы накопить миллионы копий этого гена для дальнейших исследований. С помощью клонирования были созданы библиотеки, включающие многие тысячи перекрывающихся фрагментов генома человека, что дает возможность выбрать любой участок хромосомы для более пристального анализа. Именно с помощью генетических библиотек ученые, еще до начала работ над проектом «Геном человека», отыскивали важные гены и «читали» записанный в них текст. Кропотливый и утомительный труд — отыскать нужный абзац в тексте, содержащем 3 млрд букв, это стопка книг высотой 45 м. Сотрудники Центра Сангера при Уэллком Траст (Wellcome Trust's Sanger Center), находящегося около Кембриджа и являющегося лидирующей организацией в проекте «Геном человека», читают геном со скоростью 100 млн букв за год.

Очевидная проблема состоит в том, что 97% генома представлено бессмысленной ДНК, интронами, повторяющимися минисателлитами и полуистлевшими псевдогенами. Разработан метод, позволяющий сконцентрировать внимание на функциональных генах. Для этого создаются генетические библиотеки другого типа: библиотеки кДНК (*комплементарная ДНК*). Работа по созданию такой библиотеки начинается с выделения из клеток всех молекул РНК. В большинстве случаев эти молекулы представлены информационной РНК — копиями генов, полученными в результате трансляции. Осталось только преобразовать РНК обратно в ДНК, и вы получите библиотеку работающих генов без вставок бессмысленных фрагментов ДНК. Проблема состоит лишь в том, что у полученных фрагментов ДНК нет никаких табличек,

указывающих на место гена в хромосомах. К концу 1990-х годов наметилось серьезное противостояние во взглядах и методах между двумя группами ученых, работающих над проектом «Геном человека». Одна группа, возглавляемая бывшим профессиональным серфингистом, ветераном войны во Вьетнаме и миллионером Крэйгом Вентером (Craig Venter) с его компанией Celera, предпочитала штурмовые методы «шотган-секвенирования» генома человека с параллельным коммерческим патентированием обнаруженных генов. Им противостояли академические круги Кембриджа под руководством Джона Салстона (John Sulston), финансируемые общественной организацией Уэллком Траст. Они предпочитали методы последовательного системного изучения генома и опротестовывали любые попытки коммерциализации проекта. Неизвестно, какая сторона возьмет верх.

В 2002 году Крэйг Вентер был уволен акционерами компании Celera, когда стало ясно, что патентирование генов не принесет прибыли, что еще раз убедительно подтвердило невозможность коммерциализации фундаментальной науки. В научном плане доктор Вентер был более успешным. Сейчас он возглавляет научно-исследовательский институт, носящий его имя (J. Craig Venter Institute), кроме того, он был основоположником всемирно известного Института генетических исследований (TIGR - The Institute for Genomic Research).

Вернемся к генетическим манипуляциям. Смоделировать гены для использования в бактериях несравнимо проще, чем вставить новый ген в геном человека. Бактерии легко абсорбируют маленькие циркулярные фрагменты ДНК, называемые *плазмидами*, и используют их как свои собственные. Кроме того, организм бактерии представлен единственной клеткой, тогда как организм человека включает 100 триллионов клеток. Если цель состоит в генетическом модифицировании человека, то ген нужно вставить либо во все клетки, где он используется, либо в оплодотворенную яйцеклетку еще до первого деления.

Открытие в 1970 году ретровирусов, способных создавать ДНК из молекул РНК, подсказало возможный путь развития «генной терапии». Геном ретровируса представлен небольшой молекулой РНК, содержащей команду для клетки: «скопируй меня и вставь в свою хромосому». Все, что осталось сделать, — это взять ретровирус, удалить из него вредные гены, вызывающие болезнь, вставить вместо них нужный ген человека и инфицировать полученными вирусами больного с генетическим дефектом. Дальше вирус выполнит свою назначенную природой работу: проникнет в клетки, скопирует себя и вставит полезные гены в хромосому.

На протяжении всех 80-х годов прошлого столетия велись бурные дискуссии о том, насколько безопасной будет такая терапия. Что если ретровирус инфицирует не только соматические клетки организма, но и половые, закрепив

новый признак в поколениях. Ретровирус может каким-то образом возратить себе утраченные гены патогенности и вызвать заболевание. Все что угодно может случиться. Скандал произошел в 1980 году, когда Мартин Клайн (Martin Cline), занимавшийся генетическими заболеваниями крови, по собственной инициативе попытался трансформировать геном израильского пациента, страдавшего талассемией. (Он использовал другой подход, без ретровирусов.) Клайн потерял свою работу и добрую репутацию. Результаты его эксперимента никогда не публиковались. Все сошлись во мнении, что эксперименты над человеком проводить пока еще преждевременно.

Эксперименты на мышах открыли как новые перспективы, так и множество скрытых проблем. Генетическая терапия оказалась не столько опасной, сколько неэффективной. Каждый ретровирус способен заражать только клетки строго определенной ткани. Размеры генов не должны быть слишком большими, иначе они не уместятся в вирусной капсиде. Вирус вставляет свои гены случайным образом в любом месте генома, часто там, где эти гены не работают. Иммунная система организма, ведущая постоянную борьбу с болезнетворными вирусами, легко справляется с «домашним» ретровирусом. Кроме того, в начале 1980-х годов были известны и изучены всего несколько генов человека.

Даже если бы система работала, трудно было бы найти кандидата для генной терапии.

Однако к концу 1989 года генетика уже оставила за собой череду взятых рубежей: с помощью ретровируса удалось вставить в организм кролика ген обезьяны, переместить клонированный ген человека в клетки культуры ткани человека, а также вставить ген человека в мышь. Три амбициозных лысых экспериментатора, Фрэнк Андерсон (French Anderson), Майкл Близ (Michael Blease) и Стивен Розенберг (Steven Rosenberg), решили, что пришло время переходить к экспериментам на людях. После долгой и упорной борьбы с Американским федеральным правительственным совещательным комитетом по проблемам рекомбинантной ДНК (the American federal government's Recombinant DNA Advisory Committee) они получили разрешение на проведение генетических экспериментов с добровольцами, у которых была последняя стадия онкологических заболеваний. Долгий спор выявил различия во взглядах между учеными и врачами. Академические ученые считали, что проводить сейчас подобные эксперименты — это преждевременный и неверный шаг. Для врачей, которые каждый день видят смерть больных от рака, недопустимым казалось промедление. «К чему такая спешка?» — спросили как-то Андерсона на одной из очередных встреч с правительственными чиновниками. «В этой стране каждую минуту умирает один человек больной раком. За 146 минут нашего заседания уже умерло 146 человек», — ответил он. Наконец, 20 мая 1989 года разрешение было получено. Через 2 дня Морису Кунтцу (Maurice Kuntz), водителю трейлера, умирающему от меланомы, были введены новые модифицированные гены. Эти

гены не были рассчитаны на борьбу с раком или на постоянное пребывание в теле больного. Просто маленький «довесок» к традиционной терапии рака. Клетки лимфоцитов, взятые у больного и натренированные в пробирках на поедание зловредных раковых клеток, вводятся опять в тело больного. В этот раз в лимфоциты был вставлен один бактериальный ген с единственной целью — проследить распределение и время жизни лимфоцитов в теле больного. Кунтц умер, никаких ошеломляющих результатов не было получено, но было положено начало генной терапии.

В 1990 году Андерсон и Близ вновь обратились в Комитет, имея еще более амбициозный проект. В этот раз гены действительно должны были играть роль лекарства, а не только маркеров. Для эксперимента выбрали редкое генетическое заболевание — острый комбинированный иммунодефицит (SCID — severe combined immune deficiency). Генетический дефект ведет к быстрой гибели всех лимфоцитов и к смерти больного ребенка от инфекций. Если не содержать такого ребенка в изолированной стерильной капсуле и не провести трансплантацию костного мозга от чудом нашедшегося подходящего донора, жизнь больного ребенка будет недолгой. Болезнь возникает из-за мутации в гене *ADA* на хромосоме 20.

Андерсон и Близ предложили использовать лейкоциты из крови больного ребенка — заразить их ретровирусом с нормальным геном *ADA* и ввести в кровь ребенка. Предложение вновь оказалось под градом критики, но уже с другой стороны. К 1990 году уже был предложен иной метод лечения болезни, называемый PEG-ADA. Этот метод состоял в том, что в кровь больного вводится не ген *ADA*, а сам белок, полученный из организма коровы. Так же, как диабет (инъекции инсулина) или гемофилию (инъекции коагулирующего фактора), болезнь SCID можно было лечить инъекциями белка PEG-ADA. Зачем в таком случае прибегать к генной терапии?

Любая появившаяся новая технология кажется совершенно неконкурентноспособной. Первые железные дороги были гораздо дороже речных путей сообщения и весьма ненадежны. Только после длительного совершенствования и оттачивания новых технологий удастся привести их по цене и эффективности хотя бы к соответствию старым технологиям. То же происходило и с генной терапией. Белковая терапия казалась более надежной и проверенной на практике, хотя ее очевидным недостатком были ежемесячные инъекции дорогостоящего препарата, которые нужно было продолжать в течение всей жизни. Если бы генетический подход удался, то, выполнив одну процедуру, можно было бы снабдить организм геном, который необходим для его нормального функционирования.

В сентябре 1990 года Андерсон и Близ ввели в кровь трехлетней Ашанти ДеСильва (Ashanthi DeSilva) клетки крови, снабженные генетически

модифицированным геном *ADA*. Операция оказалась успешной. Число лейкоцитов в крови утроилось, существенно повысилось содержание иммуноглобулинов, и концентрация белка *ADA* в крови достигла четверти от нормы у обычных людей. Нельзя сказать, что благодаря генной терапии девочка полностью излечилась. Она продолжала принимать регулярный курс инъекций PEG-*ADA*. Но стало ясно, что генная терапия работает. На сегодняшний день каждый четвертый ребенок с синдромом SCID получил курс генной терапии. Ни в одном случае не удалось полностью отказаться от инъекций PEG-*ADA*, но существенно снизились побочные эффекты от лекарственной терапии.

Очень скоро список генетических заболеваний, поддающихся лечению методами генетической терапии, пополнился другими болезнями, включая семейную гиперхолестеринемию, гемофилию и муковисцидоз. Но, несомненно, основной целью был рак. В 1992 году Кеннет Калвер (Kenneth Culver) предпринял дерзкий эксперимент, в котором снабженные генами ретровирусы были введены непосредственно в тело человека. (До этого времени ретровирусами обрабатывали только культуры клеток, которые затем вводили в организм.) Ретровирусы были введены 20 пациентам прямо в мозговую опухоль. Не правда ли, звучит устрашающе, особенно если говорить о ретровирусах. Но подождите, вы еще не узнали, какими генами были снабжены ретровирусы. Каждый содержал ген, позаимствованный от вируса герпеса человека. После этого доктор Калвер предписал пациентам курс лекарств против герпеса. Лекарства, нацеленные на белки вируса герпеса, атаковали раковые клетки. Положительный эффект был отмечен только у одного из пяти пациентов. Не панацея, но результат обнадеживает.

Пока что генная терапия переживает свое детство. Когда-нибудь она станет такой же привычной операцией, какой сейчас является пересадка сердца. Пока еще трудно предугадать, какое из направлений борьбы с раком — использование препаратов, препятствующих ангиогенезу, противотеламеразных препаратов, белка p53 или методы генной инженерии — окажется наиболее успешным. Но никогда еще у ученых не было такого оптимизма относительно возможности победить рак. И этот оптимизм опирается почти исключительно на последние открытия в генетике (Verma I. M., Somia N. 1997. Gene therapy — promises, problems and prospects. *Nature* 389: 239-242).

Перспективность соматической генной терапии уже не вызывает сомнений. Опасения, конечно, остались, но по крайней мере никого уже не смущает этическая сторона вопроса. Это всего лишь еще один вид терапии. Никто, кому довелось иметь родственников или друзей, прошедших курс противораковой химиотерапии, не станет философствовать на отвлеченные темы этичности генетических манипуляций, если это даст возможность заменить химиотерапию на менее болезненные методы лечения. Основная угроза сейчас видится в том, что новые гены могут попасть в половые клетки и передаваться следующим

поколениям. Тем более, что манипулировать генами половых клеток человека, на что наложено строжайшее табу, намного проще, чем изменять геном соматических клеток. Именно создание с помощью генной инженерии новых сортов растений и пород животных, у которых новые признаки закреплены наследственно, вызвало волну протестов в 1990-х годах против, согласно терминологии протестующих, «технологий Франкенштейна».

Причин того, что генная инженерия растений особенно быстро набирала обороты, было несколько. Во-первых, коммерческая заинтересованность— на новые эффективные сорта сельскохозяйственных растений всегда был высокий спрос. В древние времена с помощью примитивной селекции наши далекие предки превратили дикие малопродуктивные растения в культурные сорта пшеницы, риса и кукурузы. Добились они этого исключительно путем манипулирования генами растений, хотя в те времена этого никто не знал. Уже в наши дни теми же методами селекции удалось повысить суммарную урожайность сельскохозяйственных угодий на 20% в перерасчете на душу населения земного шара, несмотря на стремительный рост народонаселения. В основе «зеленой революции» также лежит генетическая модификация растений, но делалось это все вслепую. Насколько лучших результатов можно достичь благодаря целенаправленной, точечной манипуляции генов?

Вторая причина успехов генной инженерии растений заключалась в простоте, с которой можно клонировать и размножать растения. Нельзя отрезать кусочек хвоста мыши и вырастить из него новую мышь. С растениями же это удастся проделывать очень просто. И, наконец, третьей причиной было случайное обнаружение необычной способности бактерии *Agrobacterium* заражать растения своим маленьким кольцевым фрагментом ДНК, называемым Ti-плазмидой. Попав в клетку, эта плазида встраивает себя в хромосому растения. Данная бактерия оказалась готовым природным вектором для переноса генов в растения. Исследователи растирали листья растений до клеточной массы, заражали клетки бактерией, а затем выращивали из клеток в культуре тканей новые генетически модифицированные растения. Таким способом в 1983 году впервые был получен генетически модифицированный табак, потом петунья, а затем хлопок.

Для злаковых, устойчивых к *Agrobacterium*, пришлось разработать более сложный метод. Образно говоря, производилась инъекция генов непосредственно в клетки растения, прикрепленные к микроскопическим крупинкам золота, для чего использовались различные приспособления, как например, акселератор частиц. Этот метод сейчас стал стандартным для всех генетических манипуляций с растениями. С его помощью были получены устойчивые к гниению помидоры, устойчивый к долгоносику (*Anthonomus grandis*) хлопок, устойчивый к колорадскому жуку картофель, устойчивую к мотыльку (*Ostrinia nubilalis*) кукурузу и много других генетически

модифицированных растений.

Переход от экспериментов с генетически модифицированными растениями к реальному использованию не всегда проходил гладко. Иногда гены в полевых условиях отказывались работать. Так, в 1996 году хлопковый долгоносик уничтожил посевы генетически модифицированного хлопка, который должен был быть устойчивым к этому вредителю. Иногда посевы уничтожали сторонники воинствующих экологических организаций. Но ни разу выращивание подобных растений не принесло ущерба людям или окружающей среде. Особо острая полемика относительно безопасности генетической модификации растений велась в Европе. В частности, в Англии, где репутация организаций, отвечающих за безопасность продуктов питания, уже была подмочена эпидемией «коровьего бешенства», генетически модифицированные растения попали под запрет, хотя в США их использование в конце 1990-х годов стало уже повсеместной практикой. Масло в огонь подлили события вокруг компании Monsanto, которая занялась разработкой растений, устойчивых к их собственному гербициду сплошного действия раундапу. Это позволяло фермерам использовать раундап для борьбы с сорняками на полях, засеянных генетически модифицированными сельскохозяйственными растениями. Такая комбинация «противоестественных манипуляций над природой» с расширением применения гербицидов в сочетании с ростом доходов транснациональной корпорации довела «зеленых» до точки кипения. Экотеррористы по всей Европе стали уничтожать посадки генетически модифицированного рапса и устраивать шествия в костюмах Франкенштейна. Борьба с распространением подобных растений и продуктов из них стала одним из трех основных направлений активности Greenpeace.

Журналисты быстро подхватили горячую тему и поляризовали ее до крайности с помощью многочисленных ток-шоу, где неподготовленным зрителям предлагалось ответить на вопрос: «Вы против генной инженерии или хотите жить среди монстров?». Из-за вмешательства прессы и телевидения вынужден был подать в отставку ученый, занимающийся моделированием генетически модифицированного картофеля. (Позже этот ученый стал одним из организаторов Friends of the Earth.) Вышла в свет научная публикация о том, что картофель, содержащий ген белка лектина, токсичен для лабораторных крыс. За научной публикацией последовала истеричная телепередача на тему токсичности генетически модифицированных растений для всего живого. Журналисты не уловили сути научной проблемы. В статье шла речь о токсичности лектинов, а не об опасности генной инженерии. Добавление мышьяка в котел делает пищу ядовитой, но это не значит, что готовка пищи в котле опасна для здоровья.

Автор, вероятно имеет в виду статью Ewen S., Pusztai A. 1999. Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing Galanthus nivalis lectin on rat small intestine. The Lancet 354: 9187.

Friends of the Earth (Друзья Земли) - английская общественная организация, цель которой — поиск экологических решений техногенных, продуктовых и энергетических проблем, стоящих перед человечеством (<http://www.foe.co.uk>).

Генетическая инженерия настолько безопасна, насколько безопасны гены, с которыми манипулируют ученые. Одни гены безопасны, другие опасны. Одни экологически «зеленые», другие токсичные. Устойчивый к раундапу рапс может представлять косвенную экологическую опасность, поскольку его выращивание поощряет широкое использование химических гербицидов. Кроме того, есть опасность, что ген устойчивости к гербициду передастся сорнякам. Напротив, устойчивый к колорадскому жуку картофель экологичен, поскольку позволяет отказаться от ядохимикатов и сократить применение техники и расход горючего для регулярной обработки растений. Противники использования генетически модифицированных растений в большей степени движимы неприятием новых технологий, чем любовью к экологии. Они упорно не хотят замечать результаты тысячи проведенных экспериментов, подтвердивших безопасность таких растений как для человека, так и для природы. Они пропускают мимо ушей отчеты о последних научных открытиях, свидетельствующие о том, что горизонтальный перенос генов между видами является обычным явлением не только для микроорганизмов, но и для животных с растениями. Поэтому в принципах, положенных в основу генной инженерии, нет ничего «противоестественного». Задолго до появления современных генетических методов селекционеры подвергали семена растений воздействию гамма-излучения, чтобы повысить частоту мутаций и отобрать образцы с новыми генетически закрепленными признаками. Борцы за экологию не хотят признавать, что генетическая модификация растений позволяет отказаться от повсеместного использования химических препаратов, обеспечивая естественную устойчивость растений к насекомым-вредителям и гнилостным бактериям. Кроме того, повышение урожайности само по себе экологично, поскольку ослабляет влияние антропогенных факторов на природу.

Политизация научных вопросов ведет к абсурдным решениям. В 1992 году одна из крупнейших в мире селекционных компаний Pioneer разработала генетически модифицированную сою, добавив в нее ген бразильского ореха. Цель заключалась в том, чтобы сделать бобы сои более полезными для тех людей, для которых соя является основным продуктом питания. Задача состояла в том, чтобы устранить в сое природный дефицит важной аминокислоты, метионина. Но вскоре стало известно, что у мизерного процента людей в мире бразильский орех вызывает аллергию. Специалисты компании Pioneer проверили генетически модифицированную сою и обнаружили, что она тоже может быть аллергеном. Научный доклад компании пробудил чиновников, которые немедленно запретили дальнейшие работы над проектом, несмотря на то, что расчеты показывали минимальную вероятность гибели человека от анафилактического шока, тогда как сотни тысяч людей были бы спасены от

проблем, связанных с несбалансированным питанием. Эта история, вместо того чтобы стать примером чрезмерной активности бюрократов, была растиражирована «борцами за экологическую чистоту» как пример потенциальной опасности генетической модификации растений.

Несмотря на то что многочисленные научные проекты попали под запрет чиновников, в 2000 году в США более 50% урожая было получено от генетически модифицированных растений. Неизвестно — к счастью или к несчастью, но генная инженерия стала повседневной практикой.

В генетической модификации животных тоже наметился прогресс. Сейчас добавить ген в организм животного, так чтобы он наследовался в следующих поколениях, стало почти настолько же просто, как модифицировать геном растения. Для этого нужно выделить необходимый ген; поместить его в носик очень тонкой пипетки; под микроскопом проткнуть яйцеклетку мыши, извлеченную в течение 12 часов после оплодотворения; нацелить носик пипетки на одно из двух проядрышек и впрыснуть содержимое пипетки. Техника далека от совершенства. Только у 5% мышат нужный ген окажется включенным, а у других животных, таких как коровы, процент успеха еще ниже. Но у 5% генетически модифицированных мышат новый ген окажется встроенным в одну из хромосом.

Генетически модифицированные мыши для ученых — все равно что золотой песок для старателей. Методом генетической модификации мышей исследователи просеивают гены и пытаются разобраться, для какой цели служит тот или иной ген. Новый ген можно взять не только от другой мыши, но практически от любого организма. В отличие от компьютеров, для которых необходимо конкретное программное обеспечение, любой ген можно запустить на воспроизведение в любом организме. Так, было обнаружено, что линию мышей с высокой частотой появления раковых опухолей можно вернуть к норме, если добавить в геном мыши хромосому 18 из генома человека. Это открытие было первым доказательством того, что на хромосоме 18 сконцентрированы многие гены-супрессоры. Теперь осталось профильтровать гены хромосомы 18 на мышах, чтобы определить, какие именно гены ответственны за устойчивость к онкологическим заболеваниям.

Микроинъекции генетического материала позволили ученым разработать новый, более совершенный метод генетических модификаций, с помощью которого можно точно изменять отдельные гены. Для такой генетической модификации часто используются стволовые клетки трехдневных эмбрионов. В 1988 году Марио Капекки (Mario Capecchi) обнаружил, что если добавить в такую клетку измененный ген, то он будет встроен в хромосому по месту нахождения копии этого гена, заменив собой тот ген, который был на хромосоме. Капекки брал нормальный онкоген мыши *int-2* и добавлял его методом

электропорации в стволовую клетку, взятую от мыши с дефектным онкогеном. Затем ученый определял, заменит ли нормальный ген своего дефектного двойника на хромосоме. Этот метод называется «гомологической рекомбинацией». В методе используются естественные механизмы репарации поврежденной ДНК. Когда репаративные белки обнаруживают дефект на хромосоме, они используют в качестве шаблона аналогичный ген на другой хромосоме и заменяют дефектный ген нормальной копией. Если в ядро добавляются фрагменты ДНК с измененной версией гена, то репаративные белки по ошибке воспринимают их как шаблоны и копируют в соответствующие позиции на хромосомах. Генетически измененная стволовая клетка затем вновь помещается в эмбрион. В результате получается «химерный» организм, в котором часть клеток содержит измененный ген (Capecchi M. R. 1989. Altering the genome by homologous recombination. *Science* 244: 1288-1292).

Метод гомологической рекомбинации позволяет ученым не только восстанавливать поврежденные гены, но и выполнять противоположную задачу: целенаправленно разрушать гены, добавив в ядро дефектную версию гена. В результате получаются так называемые генетически нокаутированные мыши, в которых разрушен только определенный ген, что дает возможность определить его природное назначение. Так, роль генов в формировании памяти (см. главу 17) была установлена почти исключительно с помощью «нокаутированных» мышей.

Генетически модифицированные животные представляют интерес не только для ученых. Нашлось практическое применение для «модернизированных» овец, коров, свиней и кур. В геном овцы был добавлен ген коагулирующего фактора человека в надежде на то, что белок будет накапливаться в молоке и с его помощью можно будет лечить больных гемофилией. (Клонированная овца Долли, наделавшая в 1997 году много шума во всем мире, была получена этой группой ученых почти случайно, когда они занимались генетической модификацией яйцеклеток.) Исследователи из Квебека выделили из паука ген белка паутины и внебрили его в яйцеклетку козы с целью получить генетически модифицированное животное с шелковой нитью прямо в молоке. Другая компания нацелила свои исследования на генетическую модификацию кур в надежде превратить курицу в биофабрику, несущую яйца с белковыми добавками, полезными как для кулинарии, так и для фармацевтики. Даже если эти фантастические проекты постигнет неудача, нет сомнений в том, что со временем в области генетической модификации животных удастся достичь таких же успехов, как и с генетически модифицированными растениями, т.е. мясные породы скота будут давать больше мяса, молочные породы — больше молока, а куры — супердиетические яйца (First N., Thomson J. 1998. From cows stem therapies? *Nature Biotechnology* 16: 620-621).

Методы генной инженерии становятся все проще и надежнее. Нет сейчас никаких технических трудностей, которые не позволили бы

высококвалифицированной группе специалистов провести генетическое моделирование человека. Через несколько лет, наверное, будет возможно взять любую клетку организма, вставить в нее новый ген в определенном месте на хромосоме, затем извлечь ядро клетки и заменить им ядро яйцеклетки. Из яйцеклетки можно будет вырастить человека, являющегося точной трансгенной копией своего предшественника. Например, в клоне будут все гены, кроме того, который вызвал раннее облысение. Можно клонировать стволовые клетки и вырастить из них новую печень вместо той, что стала жертвой горячительных напитков. Можно будет в лабораторных условиях вырастить нейроны человека и испытывать на них новые лекарства, сохранив жизнь множеству лабораторных животных. Может, кто-то на старости лет захочет вырастить себе наследника и спокойно почить с радостной мыслью, что часть его плоти и крови продолжает жить.

С открытием стволовых клеток человека все это стало технически возможным, но насколько это этично? Ваш геном принадлежит только вам. Никакое правительство не сможет его национализировать, и никакая компания не сможет его купить. Но дает ли это вам право помещать свой геном в другого индивидуума? Ведь клон, выращенный из вашей клетки, продолжит свою индивидуальную жизнь. Посягательство на печень или почки своего клона станет обычным убийством. Человечество не готово сейчас к поиску ответов на такие вопросы, поэтому на все эксперименты по клонированию или генетическому модифицированию человека наложен строгий запрет. Под строгим контролем также находятся исследования стволовых клеток, получаемых из эмбрионов. Эта область исследований открывает широкое поле деятельности для мошенников и врачей-преступников. Ужасающие последствия клонирования людей стали темой многих фильмов ужасов, что вселяет в людей неприятие самой возможности манипулирования с геномом человека. Большинство людей против клонирования. Но вряд ли по этому вопросу когда-то будет проведен мировой референдум. Чтобы клоны людей стали реальностью, достаточно желаний и денег немногих людей. Собственно, так и произошло с суррогатными матерями и детьми из пробирок. Никто никогда не давал одобрения на внедрение подобной практики. Человечество просто было поставлено перед фактом, и ему пришлось удовлетвориться тем позитивным моментом, что бесплодные женщины обрели счастье материнства.

Более того, генная инженерия — это не единственное решение всех проблем. Например, дефект гена-супрессора на хромосоме 18 ведет к повышению вероятности раковых заболеваний, но противостоять этому можно не только генетическими методами. Гораздо более простое и доступное решение лежит под руками. Новые исследования показали, что рак кишечника успешно предотвращают аспирин и неочищенные бананы. С генетическими заболеваниями можно бороться не только генетическими методами. Наиболее перспективным путем развития медицины представляется совершенствование

методов ранней генетической диагностики, за которым следует обычное медикаментозное лечение.

К сожалению, автор не привел ссылки на научные публикации, в которых описывается чудодейственное влияние аспирина и неочищенных бананов на рак кишечника.

Хромосома 19

Меры предосторожности

Когда в медицине появляется любая новая технология, перед человечеством стоит морально-этическая дилемма. Если новая технология позволяет спасти жизнь, человек чувствует себя виноватым, не воспользовавшись этой возможностью, даже если это было слишком дорого или слишком рискованно. В каменном веке люди вынуждены были просто наблюдать смерть своих близких от оспы. После того как Дженнер (Jenner) изобрел коровью вакцину от оспы, те, кто не воспользовался ею для вакцинации детей, становились виновными в их смерти. В XIX столетии люди были также бессильны перед туберкулезом. После открытия пенициллина Флемингом (Fleming) преступником становился тот, кто вовремя не обратился к врачу. Моральную ответственность за смерть людей несут не только отдельные индивидуумы, но еще в большей степени — государство. Богатые страны не могут теперь игнорировать эпидемии дизентерии, отнимающие жизни у детей в слабо развитых странах, поскольку язык не поворачивается сказать, что ничего нельзя было сделать, — существует простая процедура оральной регидратации, спасающая больных от смерти. Если можно что-то предпринять, то это нужно сделать.

В настоящей главе речь пойдет о методах генетической диагностики двух наиболее частых заболеваний современного человечества. Одно из них является быстрым и безжалостным убийцей, а второе — медленным и немилосердным пожирателем памяти. Речь идет о сердечно-сосудистых заболеваниях и о болезни Альцгеймера. Мне кажется, что современные ученые слишком щепетильны и предупредительны, когда речь заходит о генетических предпосылках обоих заболеваний. Промедление с вводом в практику новых средств ранней диагностики делает ученых виновными в смерти людей.

Давайте познакомимся с семейством генов аполипопротеинов, известных еще как гены АРО. Их разделяют на четыре основные группы: А, В, С и, почему-то, Е. Но в каждой группе существует еще множество вариантов, представленных генами на разных хромосомах. Среди них нас наиболее будет интересовать ген АРОЕ, лежащий на хромосоме 19. Прежде чем мы приступим к рассмотрению этого гена, давайте разберемся в химических реакциях между холестерином и триглицеридными жирами. Когда вы едите бекон с яичницей, в организм поступает огромная порция жиров с холестерином —

жирорастворимым веществом, из которого в организме образуются многие гормоны (см. главу 11). Печень переваривает эти вещества и отправляет с кровотоком в другие органы и ткани. Поскольку триглицеридные жиры и холестерин сами по себе нерастворимы в воде, их транспортировка по кровотоку осуществляется с помощью особого белка, называемого липопротеидом. В серии химических превращений липопротеид постепенно отдает свой груз тем клеткам, которые нуждаются в жирах. В начале пути в кровь поступает полностью загруженный белок, называемый VLDL (very-low-density lipoprotein — липопротеид очень низкой плотности). По мере того как от белка отрываются триглицериды, он превращается в LDL (low-density lipoprotein — липопротеид низкой плотности, или, как его еще называют, «плохой холестерин»). Наконец, отдав клеткам прицепной холестерин, белок превращается в HDL (high-density lipoprotein — липопротеид высокой плотности, или «хороший холестерин»), который возвращается в печень за новой порцией жиров.

Работа белка АРОЕ (читается как «апо-эпсилон») состоит в контроле за взаимодействием белка VLDL и рецептора на поверхности клетки, нуждающейся в триглицеридах. Другой белок, АРОВ (апо-бета), управляет обменом холестерина между липопротеидом и рецепторами клетки. Вполне очевидно, что мутации в генах *APOE* и *APOB* могут вести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Если они плохо работают, то жиры и холестерин задерживаются в кровеносном русле и в конце концов оседают на стенках сосудов. Нокаутирование у мыши гена АРОЕ ведет к быстрому развитию атеросклероза даже при соблюдении нормальной диеты. Безусловно, мутации генов самих липопротеидов и белков-рецепторов также влияют на циркуляцию холестерина и жиров в организме, что способствует развитию инфарктов. Так, наследуемое генетическое заболевание, называемое семейной гиперхолестеринемией, вызывается редкой мутацией в «тексте» гена рецептора холестерина (Lyon J., Corner P. 1996. *Altered fates*. Norton, New York).

Ген *APOE* выделяется среди других генов семейства своим полиморфизмом. Он почти так же изменчив, как цвет глаз. Известны три основные версии этого гена: E_m , E_3 и E_4 . Поскольку белки от разных версий гена отличаются по способности отщеплять триглицериды от липопротеидов крови, изучение распространения этих версий гена чрезвычайно важно для прогнозирования частоты сердечнососудистых заболеваний. Вариант E_3 — наиболее активный и чаще всего встречается у европейцев. Свыше 80% европейцев имеют хотя бы одну версию этого гена на своих хромосомах, и у 39% ген представлен в двух копиях. Но в геноме 7% европейцев содержатся две копии гена E_4 , что значительно повышает для них риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это же справедливо и для 4% населения, геном которых содержит две копии гена E_2 (Eto M., Watanabe K., Makino I. 1989. Increased frequencies of

apolipo- protein E_2 and E_4 alleles in patients with ischemic heart disease. *Clinical Genetics* 36: 183-188).

Эти данные были получены для европейцев в целом. Как и во многих других случаях генетического полиморфизма, в изменчивости гена *APOE* прослеживается четкая географическая закономерность. Чем дальше мы будем продвигаться на север Европы, тем больше будет увеличиваться в популяции доля гена E_4 и сокращаться доля гена E_y (Частота, с которой встречается ген E_2 , остается постоянной.) В Швеции и Финляндии ген E_4 встречается почти втрое чаще, чем в Италии. Примерно в таких же пропорциях возрастает частота сердечно-сосудистых заболеваний (Lucotte G., Loirat F., Hazout S. 1997. Patterns of gradient of apolipoprotein E allele * $_4$ frequencies in western Europe. *Human Biology* 69: 253-262). Чем дальше от Центральной Европы, тем больше разнообразие. Примерно 30% европейцев имеют в геноме хотя бы одну копию гена E_4 . В Восточной Азии частота встречаемости этого гена минимальная — примерно у 15% населения. У афроамериканцев, африканцев и полинезийцев — более 40% людей содержат хотя бы одну копию гена E_4 , в Новой Гвинее — более 50%. Это распределение гена, вероятно, отображает долю жирной пищи в питании людей за несколько последних тысячелетий. Так, известно, что в племенах Новой Гвинее сердечно-сосудистые заболевания случались редко, пока люди жили в джунглях и питались традиционной пищей: сахарным тростником, клубнями таро и лишь временами — мясом опоссумов и древесных кенгуру. Но когда они находили работу в городах и переходили на гамбургеры и чипсы, частота сердечно-сосудистых заболеваний возрастала стремительно, превышая показатели для работающих вместе с ними европейцев (Kamboh M. I. 1995. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Human Biology* 67: 195-215; Flannery T. 1998. *Throwingway leg*. Weidenfeld and Nicolson, London).

Сердечно-сосудистые заболевания можно предупреждать и лечить. Те люди, у которых в геноме две копии гена E_2 , легко могут избежать инфаркта, если будут помнить о том, что жирная и богатая холестерином пища для них смертельна. Сколько человеческих жизней мог бы спасти простой генетический тест.

У многих людей существует ложное представление, что генетические дефекты можно предупреждать только абортами или сложной генетической терапией. Негативных последствий дефектов в генах часто можно избежать с помощью специальной диеты или гимнастических упражнений. Вместо того чтобы внушать всему человечеству мысль о вреде жирной пищи, врачи действовали бы с большей эффективностью, если могли бы очертить группу

риска, позволив остальным людям наслаждаться гоголь-моголем. Возможно, это противоречит профессиональному пуританскому инстинкту врачей, но по крайней мере не противоречит клятве Гиппократата.

Но я не для того привел вас к генам *APOE*, чтобы рассказывать о сердечно-сосудистых заболеваниях, хотя, боюсь, мне снова придется нарушить свое обещание не связывать гены с болезнями. Гены этой группы давно находятся под пристальным вниманием ученых, поскольку предполагается их связь с еще более зловещим и неизлечимым заболеванием: болезнью Альцгеймера. Прогрессирующую потерю памяти и деградацию личности, сопутствующие старости (у некоторых людей эти симптомы появляются в молодом возрасте), связывали с самыми разными факторами: окружающей средой, патологией и несчастными случаями. Диагностическим признаком болезни Альцгеймера являются нерастворимые белковые включения в клетках мозга. Увеличение в размере этих включений ведет к гибели нервных клеток. Первой гипотезой была вирусная инфекция. Затем под подозрение попали частые травмы головы, например у боксеров. Наличие алюминия в составе включений бросило тень на использование кухонной алюминиевой посуды. По общему убеждению врачей гены здесь ни при чем, поскольку во всех учебниках указывается на отсутствие сведений о передаче этого заболевания по наследству.

Но, как сказал первооткрыватель генной инженерии Поль Берг (Paul Berg), «все болезни генетические, даже если они вызываются чем-то другим».

В начале 1990-х годов удалось отыскать несколько семей в Америке, выходцев из немцев Поволжья, в которых частота встречаемости болезни Альцгеймера в разных поколениях превышала уровень случайности. Вскоре были обнаружены три гена — один на хромосоме 21 и два на хромосоме 14, — которые удалось связать с развитием болезни в юном возрасте. Позже, в 1993 году, было показано, что гены на хромосоме 19 способствуют развитию болезни Альцгеймера у стариков. Таким образом, у старческого слабоумия также оказалась генетическая подоплека. Вскоре «преступники» были вычислены. Ими оказались уже знакомые вам гены *APOE* (Cook-Degan R. 1995. *The gene wars, politics and the human genome*. Norton, New York).

То, что гены липидного обмена могут быть связаны с болезнью мозга, можно было предположить заранее. Уже давно было отмечено, что у страдающих болезнью Альцгеймера обычно повышен уровень холестерина в крови. Но то, что влияние холестерина на мозг окажется таким существенным фактором развития болезни, стало для всех неожиданностью. И снова «плохой» версией гена оказался вариант E_4 . В случае отсутствия гена E_4 вероятность развития болезни Альцгеймера в возрастной группе около 84 лет не превышает 20%, тогда как одна копия этого гена повышает риск до 47%, и болезнь начинается

проявляться уже в возрасте 75 лет. Люди с двумя копиями гена E_4 с вероятностью в 91% заболевают болезнью Альцгеймера в возрасте 68 лет. К группе риска с генотипом E_4/E_4 относятся 7% европейцев. Но всегда в группе риска находятся люди, избежавшие злого рока. Так, в результатах одного исследования приводится пример мужчины с генотипом E_4/E_4 , который в свои 86 лет был в здравом уме и ясной памяти. Более того, у многих здоровых людей, без каких-либо симптомов болезни Альцгеймера, в клетках мозга обнаруживаются характерные белковые включения, причем их больше у людей с геном E_4 , чем у тех людей, в геноме которых присутствуют только гены E_u . Есть данные, что вероятность заболеть болезнью Альцгеймера у людей с генами E_2 даже меньше, чем у людей с генами E_u , хотя разница незначительна.

Многочисленные экспериментальные данные убеждают нас, что взаимосвязь между генами *APOE* и болезнью Альцгеймера — не случайность и не результат побочного эффекта (Kamboh M. I. 1995. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Human Biology* 67:195-215; Corder E. H. et al. 1994. Protective effect of apoipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics* 7: 180-184).

Напомним, что ген E_4 редко встречается у жителей Восточной Азии немного чаще у европейцев, но еще чаще он встречается у африканцев и меланезийцев Новой Гвинеи. Можно предположить, что градиент встречаемости болезни Альцгеймера у стариков должен быть соответствующим. Но не все так просто. Генотип E_4/E_4 по сравнению с генотипом E_3/E_3 в значительно большей степени повышает риск возникновения болезни Альцгеймера у жителей Центральной Европы, чем у африканцев или у испанцев и их потомков в Латинской Америке. Вероятно, на развитие болезни оказывает влияние еще какой-то ген, отличающийся у людей разных рас и национальностей.

*Вполне возможно, что таких генов несколько, и, похоже, один из них был найден. Это ген KCNC3, кодирующий белок калиевых каналов нейронов. Калиевые каналы многократно открываются и закрываются в течение миллисекунд, и нарушение в их работе ведет к быстрому износу и гибели нейронов. Недавно были получены данные, что мутации белка калиевых каналов могут быть первопричиной почти всех нейродегенеративных заболеваний, тогда как мутации в других генах лишь ускоряют деструктивные процессы в том или ином отделе головного или спинного мозга (Waters M. F. et al. 2006. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes. *Nature Genetics* 38:447-451).*

Кроме того, ген E_4 пагубно влияет в большей степени на женщин, чем на

мужчин. Болезнь Альцгеймера вообще чаще встречается у женщин. При этом генотип E_4/E_3 делает женщину настолько же восприимчивой к болезни, как и генотип E_4/E_4 , тогда как один ген E_3 существенно снижает риск заболевания у мужчин (Bickeboller H. et al. Apolipoprotein

E and Alzheimer disease: genotypic-specific risks by age and sex. *American Journal of Human Genetics* 60: 439-446; Payami H. et al. 1996. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *American Journal of Human Genetics* 58: 803-811; Tang M.-X. et al. 1996. Relative risk of Alzheimer disease and age-at-onset distribution, based on APOE genotypes among different African Americans, Caucasian and Hispanics in New York City. *American Journal of Human Genetics* 58: 574-584).

Вам может показаться странным, что при такой зловредности ген E_4 вообще существует, да еще встречается с такой большой частотой. Если он виновен в развитии двух таких страшных заболеваний, как инфаркт миокарда и болезнь Альцгеймера, его давно должны были вытеснить из популяции более дружественные варианты гена E_3 и E_2 . Вероятно, ответом на этот вопрос будет тот факт, что мясную диету до недавнего времени мало кто мог себе позволить, поэтому побочный эффект гена E_4 в виде коронарных заболеваний оказывал незначительное влияние на эволюцию наших предков. Что касается болезни Альцгеймера, то это заболевание вообще находится за полем эволюционного сражения не только потому, что к моменту его наступления люди успевали вырастить своих детей, но к тому же в каменном веке вообще редко кто доживал до такого возраста. Однако мне кажется, что это не полный ответ. Все-таки у некоторых кочевых народов мясо и сыр были едва ли не единственной пищей на протяжении многих веков, что должно было повлиять на частоту встречаемости гена в популяции. Вполне возможно, у гена E_4 есть еще какая-то функция в организме, о которой еще ничего не известно, кроме того, что с этой функцией ген E_4 справляется успешнее, чем ген E . Напомню: ГЕНЫ НЕ ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ВЫЗЫВАТЬ БОЛЕЗНИ.

Разница между генами E_4 и E_3 состоит лишь в том, что 334-я «буква» у первого гена G, а у второго — A. Ген E_2 отличается от гена E наличием в позиции 472 «буквы» G вместо

A. В результате в белке E_2 по этим позициям два цистеина, а в белке E_4 — два аргинина, тогда как белок E_3 занимает промежуточное положение между

ними. Этих ничтожных изменений в тексте гена *APOE* длиной в 897 «букв» оказывается достаточно, чтобы существенно изменить функциональную активность белка. Какую работу выполняет этот ген в мозге, остается загадкой. Есть сведения, что белок необходим для стабилизации белка tau, который, в свою очередь, необходим для поддержания в целостности скелета нейронов, состоящего из белковых микротрубочек. Белок tau склонен образовывать химическую связь с фосфатом, в результате чего он теряет свою функциональность. Роль липопротеида *APOE* состоит в защите белка tau от фосфатов. По другой версии в клетках мозга белок *APOE* выполняет ту же функцию, что и в кровяных сосудах: управляет переносом холестерина в клетку и из клетки. Холестерин необходим клеткам для поддержания целостности их липидных мембран. Третья теория, которая ближе всего подводит нас к болезни Альцгеймера, состоит в том, что влияние белка E_4 на мозг связано не с функциями этого белка, а с побочным эффектом — образованием прочной связи с амилоидным бета-пептидом, который выстилает с внутренней стороны клеточную мембрану нейрона. Каким-то образом этот комплекс способствует появлению и росту белковых включений внутри нейрона.

Когда-нибудь механизмы развития болезни будут известны, но уже сейчас в наших руках есть средства для прогнозирования вероятности заболевания у людей. Достаточно провести несложный генетический тест, и мы сможем точно рассчитать вероятность того, что данный человек в старости заболеет болезнью Альцгеймера. Но насколько полезными будут эти знания? Генетик Эрик Ландер (Eric Lander) привел такой пример. Всем известно, что президент Рональд Рейган умер от болезни Альцгеймера. В ретроспективе становится понятно, что первые симптомы заболевания должны были проявиться еще в те времена, когда Рейган был в Белом доме. Предположим, что какой-нибудь настырный журналист, желающий во чтобы то ни стало дискредитировать Рейгана как кандидата в президенты в 1979 году, стащил бы салфетку, которой Рейган вытер рот, и провел бы анализ ДНК (впрочем, тогда это было еще невозможно). Публикация сведений о том, что у одного из самых старых кандидатов в президенты болезнь Альцгеймера может развиться еще в срок его президентства, изменила бы ход истории.

Данный пример показывает, какое влияние на человеческое общество может оказать владение генетической информацией, но имеем ли мы моральное право на проведение таких анализов? Если спросить у врачей о целесообразности проведения тестирования генов *APOE*, большинство из них ответят отрицательно. К такому же выводу пришли участники британского Совета по биоэтике в Наффилде (Nuffield Council on Bioethics). Весьма сомнительно, чтобы определение вероятности возникновения неизлечимой болезни принесло кому-либо пользу. Возможно, те, у кого в геноме не обнаружено ни одного гена E_4 , вздохнут с облегчением, но в каком ужасном положении окажутся те, для кого

результаты анализа прозвучат как приговор. Подобную моральную проблему мы уже обсуждали в главе 4, когда рассматривали синдром Хантингтона. Тогда злой рок был еще более неотвратимым, но по крайней мере результаты анализа не вводили людей в заблуждение. Человек с двумя генами E_4 , если ему повезло, может дожить до преклонного возраста без симптомов болезни Альцгеймера. И наоборот, отсутствие гена E не дает полной гарантии, что данный человек не заболит.

Сначала эти аргументы показались мне убедительными, но сейчас я уже в этом не уверен. В конце концов, врачи посчитали этичным проводить тестирование на ВИЧ-инфицирование, несмотря на то что СПИД остается неизлечимой болезнью. Опять таки, СПИД не является неизбежным итогом ВИЧ-инфекции. В некоторых случаях наличие вируса в крови не ведет к развитию заболевания. Безусловно, в случае со СПИДом общество также озабочено контролем над распространением инфекции, чего нет в случае болезни Альцгеймера. Но мы сейчас пытаемся посмотреть на проблему глазами больного, а не общества. В выступлениях участников дискуссии Совета по биоэтике в Наффилде прослеживается неявно выраженное неприятие генетических методов тестирования в отличие от других тестов. По утверждению составителя отчета заседания Фионы Колдикот (Fiona Caldicott), на отношение к вопросу существенно повлиял тот факт, что восприимчивость человека к заболеванию сводилась лишь к набору его генов, что могло создать у людей ложное ощущение заклеемности и убежденность в неотвратимости заболевания и заслонить собой влияние социальных и других факторов. Ожидание начала заболевания само могло стать причиной психического расстройства (Caldicott F. et al. 1998. *Mental disorders and genetics: the ethical context*. Nuffield Council on Bioethics, London).

Аргумент совершенно верный, но он неверно интерпретируется. Наффилдский совет оперирует двойными стандартами. «Социальные» объяснения проблем с психикой, предлагаемые психоаналитиками и психологами, благословляются для использования на практике, хотя в их основе лежат весьма ненадежные свидетельства, а оптимизма пациентам они внушают ничуть не больше, чем результаты генетического анализа. С благословения великих и известных специалистов по биоэтике гадание на кофейной гуще продолжает процветать в психологии, тогда как надежные методы диагностики подвергаются ostracismu только потому, что в их основе лежит генетическое объяснение заболевания. В стремлении найти обоснование запрету генетической трактовки заболевания в пользу социальной Наффилдский совет пытается доказать, что генетическое тестирование по генам $APOE_4$ «недостаточно надежно», и это при том, что вероятности развития заболевания при генотипах E_4E_4 и E_4E_j отличаются в восемь раз. Как прокомментировал ситуацию Джон

Мэддокс (John Maddox), «есть основания полагать, что врачи отказались от представившихся возможностей из-за робости сообщить пациентам нежелательную генетическую информацию, ... но эта робость может завести слишком далеко» (Maddox J. 1998. *What remains to be discovered?* Macmillan, London).

Между прочим, хотя болезнь Альцгеймера все еще неизлечима, уже есть лекарства, которые облегчают некоторые из ее симптомов. Кроме того, люди из группы риска могут принять заранее некоторые меры предосторожности. Все рекомендации врачей становятся более эффективными, если они адресованы тем, кто в этом нуждается, а не всем подряд.

Человек, узнавший, что у него в геноме два гена E_4 , может стать добровольцем для испытания новых лекарств для лечения болезни Альцгеймера. Кроме того, есть целый ряд профессий, способствующих развитию этого заболевания. Например, хорошо известно, что бокс существенно повышает риск возникновения болезни Альцгеймера, поэтому прежде чем становиться боксером, хорошо было бы пройти тест на наличие гена E_4 . Каждый шестой боксер приобретает к пятидесятилетнему возрасту, а некоторые, как Мухаммед Али (Mohammed Ali), даже раньше, либо болезнь Паркинсона, либо болезнь Альцгеймера — симптомы этих заболеваний довольно похожи, хотя генетические предпосылки совершенно разные. У боксеров, заболевших болезнью Альцгеймера, практически всегда обнаруживается ген E_4 . Этот ген также сопутствует тем пациентам, у которых в результате операций на головном мозге в нейронах были обнаружены характерные включения.

К группе риска могут относиться не только боксеры, но и другие спортсмены, у которых часто случаются микротравмы головы. Хорошо известно, что многие великие футболисты в старости страдали серьезными расстройствами психики; Дэнни Блэнчфлуэр (Danny Blanchflower), Джо Мерсер (Joe Mercer) и Билл Пэсли (Bill Paisley) — это только недавние примеры заболевших известных английских футболистов. Неврологи только сейчас начинают изучать связь между профессиональным футболом и болезнью Альцгеймера. Однажды подсчитали, что футболист за сезон в среднем 800 раз отбивает мяч головой. Микротравмы головы вполне ожидаемы. Датские исследователи зафиксировали существенное ухудшение памяти у футболистов, по сравнению с другими спортсменами, а норвежские врачи установили, что профессиональный футбол ведет к органическим повреждениям мозга. Вновь таки, для того, кто только начинает карьеру футболиста, полезно было бы знать, что он относится к группе риска, если в его хромосомах есть две копии гена E_4 . Людей еще многих профессий можно отнести к группе риска, и даже тех людей, которые из-за высокого роста часто бьются о дверной косяк. Мне самому интересно, каков мой

генотип по генам *АРОЕ*. Была бы возможность, я бы прошел тест.

Есть еще один повод для того, чтобы пройти тестирование. Сейчас в разработке находятся по крайней мере три новых лекарства от болезни Альцгеймера. Было показано, что одно из них, такрин, который уже готовится к выпуску, оказывает эффект только на больных с генотипом E_3 и E_2 , но мало эффективен для тех, у кого в геноме есть ген E_4 . Еще раз геном преподал урок нашей индивидуальности. Эффективность лечения зависит от особенностей организма — очевидный факт, который с большим нежеланием воспринимается фармацевтами и врачами, предпочитающими лечить не человека, а человечество. Лекарство, эффективное для одного пациента, может оказаться бесполезным для другого. Диета, способная одному спасти жизнь, может быть бессмысленной для другого. Наступит день, когда врачи, прежде чем выписать кучу лекарств, будут делать анализ генотипа пациента. Технология проведения такого анализа уже известна. Маленькая калифорнийская компания Affymetrix занялась производством генетических чипов — библиотек всех генов человека, собранных в виде микроскопических точек на небольшой силиконовой пластинке. Когда-нибудь вместе с паспортом мы будем носить с собой такие индивидуальные генетические чипы, с помощью которых доктора смогут подобрать наиболее эффективный курс лечения (Cookson C. 1998. Markers on the road to avoiding illness. *Financial Times*, 3 March 1998, p. 18; Schmidt K. 1998. Just for you. *New Scientist*, 14 November 1998, p. 32).

В настоящее время Affymetrix является одной из наиболее известных в мире биотехнологических компаний, а слово «аффиметрикс» большинством ученых уже воспринимается не как название компании, а как название нового эффективного метода исследований.

Человек, знающий по собственному опыту законы капиталистического мира, уже, наверное, почувствовал истинную суть проблемы, из-за которой к вопросу генетического тестирования многие врачи и ученые относятся с такой щепетильностью, или даже брезгливостью. Предположим, что я профессиональный боксер и мой генотип EyE_4 . Следовательно, вероятность заболеть хоть ангиной, хоть болезнью Альцгеймера в зрелом возрасте у меня выше среднестатистической. Положительные стороны знания этого факта при общении с врачами мы уже рассмотрели. Но, вместо врача, я иду к страховому агенту, чтобы получить закладную или оформить медицинскую страховку. Мне предлагают заполнить форму с разными вопросами: курю ли я, часто ли выпиваю, какой у меня вес, не болею ли я СПИДом, есть ли среди моих родных больные с сердечнососудистыми заболеваниями — это уже вопрос из области генетики. Каждый вопрос предназначен для того, чтобы отнести меня к определенной группе риска и рассчитать баланс между прибылью и риском

страховой компании. Вполне возможно, что страховые компании в скором времени захотят познакомиться с результатами генетических анализов, например, узнать, какой у меня генотип — E_4/E_4 или E_3/E_y . Человеческая мораль и преступные намерения сплелись тут в тугой узел. Можно понять страховую компанию, которая опасается, что человек, узнавший благодаря генетическому тесту, что он обречен, специально застрахует свою жизнь. Сильно ли это отличается от случая, когда клиент страхует дом от пожара и сам поджигает его? С другой стороны, страховая компания может обернуть несчастье других в свою прибыль, предлагая в качестве рекламы скидки тем, кто предоставит результаты генетического тестирования и у кого в геноме будут только гены E_y . Такая махинация, называемая «выковыриванием вишенки из пирога», уже сейчас применяется некоторыми страховыми компаниями, которые предлагают скидки молодым, худым, некурящим клиентам с традиционной половой ориентацией. Эти скидки потом отбиваются на повышении тарифов для старых тучных и курящих гомосексуалистов. Клиенты с двумя генами E_4 будут отнесены к этой же группе.

Неудивительно, что многие американские страховые компании уже проявляют повышенный интерес к методам генетического тестирования предрасположенности к болезни Альцгеймера. Эта болезнь несет страховым компаниям слишком большие расходы. В Англии, где базовое лечение обычно предоставляется бесплатно, генетическое тестирование вызывает интерес у агентов, занимающихся страхованием жизни. Индустрия страхования чутко реагирует на все риски в обществе. Так, распространение эпидемии СПИДа моментально привело к повышению страхового взноса для гомосексуалистов, поскольку у них больше риск заразиться. По мере того как генетическое тестирование будет превращаться в рутину, в странах со страховой медициной будет разгораться социальный кризис. Если моя судьба известна по результатам тестирования, ни одна страховая компания не даст страховку на большую сумму, чем я успею заплатить (с учетом интереса компании) до своей болезни или смерти. Те, кому лечение будет экстренно необходимо, будут просто лишены возможности обратиться к врачу или лечь в больницу. Оценив реальную перспективу кризиса, ассоциация страховых компаний Великобритании в 1997 году наложила мораторий на 2 года на запрашивание результатов генетического тестирования, в случае если сумма закладной не превышает 100 000 фунтов стерлингов. Многие компании заявили, что в обозримом будущем они не собираются использовать в своей работе данные генетического тестирования. Но на долго ли хватит такой благо- родности?

Тем не менее для большинства людей генетическое тестирование станет благом и позволит оформить медицинскую страховку с меньшими страховыми взносами. Что же в этом плохого? Действительно, в отличие от многих других

вещей в жизни, гены распределяются между людьми независимо от их богатства. Богатый человек не сможет купить себе хорошие гены. Впрочем, богатые и так тратят на медицинское страхование больше денег. Проблема лежит в области человеческой морали. Решение курить, пить и вести распутный образ жизни, повышающий риск заразиться СПИДом, принимается людьми более или менее добровольно, чего нельзя сказать о выборе генов. Дискриминация на основе тестирования генов *АРОЕ* ничем не отличается от дискриминации по цвету кожи или полу. Вполне понятно нежелание некурящих платить такой же страховой взнос, как и те, кто добровольно губит свое здоровье. Но если человек с генотипом E_3/E_3 потребует, чтобы ему снизили размер взноса за счет несчастного с генотипом E_4/E_4 , это будет проявлением нетерпимости и предвзятого отношения к человеку, который совсем не виновен в том, что природа наградила его такими генами (Wilkie T. 1996. The people who want to look inside your genes. *Guardian*, 3 October 1996).

Идея использования генетических тестов при приеме на работу пока еще не получила широкого распространения. Опять-таки, в этом вопросе есть как положительные, так и отрицательные стороны. Как мы знаем, мутации в генах могут делать человека предрасположенным к некоторым профессиональным заболеваниям. В качестве средства предотвращения профессиональных заболеваний предварительное генетическое тестирование было бы полезным как работодателю, так и устраивающимся на работу. Например, если работа сопряжена с риском оказаться под воздействием канцерогена, хотя бы такого, как солнечное облучение (работа на открытом воздухе), то обнаружение проблем с геном *p53* может предупредить опасные последствия в будущем. Но есть риск, что работодатели захотят использовать результаты тестирования для отбора более послушных людей, склонных к корпоративному фанатизму (собственно, на поиск таких людей как раз и нацелены интервью в кабинете начальника отдела кадров). Использование генетического тестирования с подобными целями уже запрещено законодательно во многих государствах как проявление дискриминации при приеме на работу.

Есть опасность, что ночные кошмары в виде коварных страховых агентов и работодателей, тянущих руки к нашим генам, заставит нас отказаться от использования генетического тестирования в медицине. Но еще больше меня пугают призраки государственных чиновников, которые считают себя в праве за меня решать, стоит ли мне идти на генетическое тестирование. Я не собираюсь обсуждать свой геном ни со страховым агентом, ни с работодателем, но я хотел бы, чтобы мой лечащий врач имел доступ к этой информации, и я готов с рвением фанатика отстаивать свое право решать, нужен мне генетический тест или нет. Мой геном — это моя личная собственность, а не собственность государства, и мне не нужны советы чиновников. Даже в демократических странах наметилась авторитарная тенденция со стороны государства в выработке

неких общих для всех правил и законов: какую часть собственного генома нам разрешается посмотреть, а какую нет. Следует помнить, что посягательство на наш собственный геном со стороны государства ничем не отличается от посягательства на нашу частную собственность.

Хромосома 20

Политика

Неизвестность является двигателем науки. Наука — это ненасытная печь, в которую ученые должны постоянно подбрасывать дрова из окружающего нас леса неизвестности. Открытое пространство, которое появляется на месте вырубки, мы называем расширяющейся областью знаний. Но чем шире открытое пространство вокруг нас, тем длиннее становится линия границы, отделяющей знания от неизвестности. Все больше областей неизвестного открывается нашему взору. До того времени когда был обнаружен геном, люди понятия не имели о том, что внутри каждой клетки находится документ длиной в 3 млрд «букв». Но после обнаружения генома возникло еще больше вопросов о том, как этот геном организован и каким образом в нем зашифрована информация о строении организма. Открытие каждого нового гена несет больше вопросов, чем ответов.

В этой главе мы узнаем об одной тайне природы, жизненно важной для человечества, о которой до недавнего времени мы ничего не знали. Настоящего ученого угнетают прописные истины учебников. Его влекут к себе вершины неизвестности, представшие перед нашим взором благодаря последним открытиям. Такая глыба неизвестности была обнаружена на хромосоме 20. Уже две Нобелевские премии присуждены только за то, что были очерчены границы неизвестного, но таинственная область все еще противостоит освоению учеными. Все великие тайны, пока они не стали знаниями, являются областью всевозможных спекуляций.

Эта тайна не стала исключением и легла в основу больших политических страстей в 1996 году. Речь идет всего лишь о небольшом гене, названном РКР.

История началась с овец. В XVIII столетии сельское хозяйство Великобритании было революционизировано группой передовых целеустремленных предпринимателей, среди которых был Роберт Бейкуелл (Robert Bakewell) из Лестершира (Leicestershire). Он обнаружил, что породы овец и крупного рогатого скота можно улучшить и закрепить положительные качества, если провести близкородственное скрещивание между отобранными передовыми особями и их собственными потомками. Методом имбридинга была выведена новая порода овец, отличающаяся быстрым ростом, повышенной жирностью мяса и длинной шерстью. Но возник неожиданный побочный эффект. Некоторые овцы суффолкской породы страдали странной формой психоза, который развивался постепенно у зрелых овец. Походка становилась шаткой и

неуверенной, они подолгу в исступлении чесались об ограду, выглядели настороженными и отставали от отары. Вскоре больные овцы погибали. Эта неизлечимая болезнь, названная скрепи, становилась серьезной проблемой, поскольку в некоторых отарах погибала каждая десятая овца. Болезнь, которая изначально была выявлена только у суффолкской породы овец, скоро распространилась на другие породы в Англии, а затем в других частях света (русские фермеры называли эту болезнь «почесухой» — *примеч. ред.*). Причины заболевания оставались тайной. Не было признаков наследования болезни, но и явные возбудители также не были обнаружены. В 30-х годах прошлого столетия в Англии, после того как ветеринары опробовали новые схемы вакцинации от инфекционных заболеваний, вспыхнула эпидемия скрепи у овец. Вероятно, причиной эпидемии стало то, что некоторые вакцины готовили из мозга овец. Хотя биологический материал тщательно стерилизовался формалином, в нем сохранилось инфекционное начало. Факт эпидемии привел ученый мир к убеждению, что скрепи вызывается неизвестными микробами.

Но что это за микробы такие, которых не убивает формалин? На них также не действовали детергенты, кипячение и ультрафиолетовое облучение. Инфекционный агент проникал сквозь фильтры, через которые не могли пройти мельчайшие вирусы. Инфекция не вызывала иммунного ответа у заболевших животных, и от времени инфицирования до появления первых признаков заболевания проходил довольно долгий латентный период. (Латентный период существенно сокращался, если инфицирование производилось непосредственно в мозг животного.) Скрепи предстало перед миром ученых монолитом неизвестности, о который сломали свои копья несколько поколений дерзких исследователей. Позже аналогичные симптомы заболевания были обнаружены у норки в зверохозяйствах Америки, у диких лосей и чернохвостых оленей в национальном парке «Скалистые горы», но эти открытия еще больше запутали картину. Норки оказались устойчивыми к скрепи, когда их инфицировали экспериментально от больных овец. В 1962 году Джеймс Пэрри (James Parry) вернулся к генетической гипотезе. Он предположил, что скрепи может каким-то образом совмещать генетическую наследуемость и горизонтальную передачу от особи к особи. Например, известно много инфекционных болезней, чувствительность к которым определяется генетически. Один из классических примеров — холера, о чем мы говорили в главе 10. Но идея о том, что в качестве возбудителей инфекционного заболевания могут выступать сами гены, противоречила на тот момент всем генетическим аксиомам. Гипотеза Пэрри подверглась острой критике со стороны других ученых.

Примерно в это же время американский ученый Билл Хэдлоу (Bill Hadlow) при рассмотрении фотографий срезов головного мозга умерших от скрепи овец (фотографии хранились в Wellcome Museum of Medicine — Музей медицины в Лондоне) вдруг обнаружил, что они удивительно напоминают другие снимки, которые он уже видел. Скрепи оказалась гораздо ближе к болезням людей, чем

предполагали ранее. Точно такое же поражение мозга наблюдалось у людей, умерших в Папуа Новая Гвинея от ужасной и загадочной болезни куру. От этого заболевания головного мозга умерло много людей, особенно женщин, в племени Форе. Заболевание начиналось с дрожи в ногах, которая постепенно переходила на все тело. Речь становилась неразборчивой, и больные время от времени разражались приступами беспричинного смеха. Примерно через год в результате серьезного органического поражения головного мозга больные умирали. В конце 1950-х годов куру стала одной из основных причин смертности женщин племени Форе, что привело почти к троекратному превышению численности мужчин в племени. Болезнь также поражала детей и, редко, взрослых мужчин.

Эта особенность инфекции породила догадку о связи заболевания с древними традициями племени. В 1957 году причина была найдена и описана в классических трудах двух докторов — Винсента Жигаса (Vincent Zigas) и Карлтона Гайдушека (Carleton Gajdusek). Когда умирал достойный человек, женщины племени выполняли сложный погребальный ритуал, в ходе которого тело умершего разрезалось на части и съедалось. Ритуальный погребальный каннибализм был запрещен законом. Неудивительно, что эта церемония проводилась тайно, и вовлеченные в нее люди не были склонны делиться подробностями с посторонними. Но Гайдушеку окольными путями удалось разговорить аборигенов о старых традициях прощания с почившими родственниками, сводившихся к формуле «катим на куким на кайкай» — разрезали, сварили и съели. Обычно женщины и дети съедали внутренние органы и мозг, а мужчинам доставались мышцы. Это немедленно предоставило вероятный ответ на многие вопросы: почему от куру страдали в основном женщины и дети, а также почему заболевание часто возникало в семьях ранее умершего от куру человека, включая не только кровных родственников, но и родню со стороны мужа или жены. Смертность от куру постепенно снижалась из года в год, после того как ритуальный каннибализм был запрещен законом и правительство усилило меры по соблюдению закона. Роберт Клитцман (Robert

Klitzman) — студент Гайдушека — выявил три группы риска в племени, к которым относились люди, посетившие ритуальную церемонию еще в 1940-1950-х годах. Так, из пятнадцати участников церемонии погребения некой женщины Нено в 1954 году двенадцать человек впоследствии умерли от куру. Из числа трех остальных людей один умер в молодом возрасте по другой причине; другой женщине было разрешено только присутствовать на церемонии, поскольку она была второй женой мужчины, чьей женой была Нено; а третий сознался, что ему досталась только рука.

Как только Билл Хэдлоу обнаружил сходство в картине поражения мозга от куру у людей и от скрепи — у овец, он тут же написал письмо Гайдушеку в Новую Гвинею. Гайдушек сразу же уловил суть открытия. Если куру была формой скрепи у людей, значит болезнью куру можно заразить лабораторных

животных инъекцией в мозг. В 1962 году коллега Гайдушека Джо Гиббс (Joe Gibbs) начал серию экспериментов, в которых пытался заразить шимпанзе и некоторых других обезьян материалом, взятым из мозга умерших от куру людей (этичность подобных экспериментов не является предметом рассмотрения этой книги). Пер-вые два шимпанзе заболели и умерли через два года после инъекции. Симптомы болезни в точности напоминали симптомы

куру.

Доказательство того, что куру является природной формой скрепи у человека, было важным открытием, но не могло существенно помочь в понимании болезни, поскольку скрепи на тот момент было таким же таинственным заболеванием неизвестного происхождения, как и куру. Начиная с 1900 года неврологи стали регистрировать другое редкое деструктивное психическое заболевание у людей. Первый случай этого заболевания был описан в 1900 году в Бреслау (сейчас Вроцлав в Польше) немецким доктором Хансом Крейтцфельдом (Hans Creutzfeld) у одиннадцатилетней девочки, болезнь у которой постепенно прогрессировала в течение 10 лет. Заболевание впоследствии стало известно как болезнь Крейтцфельда-Якоба, или БКЯ. Хотя первый случай заболевания был описан у ребенка, эта болезнь более характерна для людей преклонного возраста. Кроме того, течение болезни никогда не бывает таким длительным. Скорее всего, Крейтцфельд описал какую-то другую патологию, которая затем ошибочно была ассоциирована с БКЯ в 1920-х годах другим доктором — Альфонсом Якобом (Alfons Jakobs).

Вскоре после того как Гиббс заразил шимпанзе куру, стало известно, что обезьяны также чувствительны к БКЯ. В 1977 году ситуация с этими болезнями стала еще более угрожающей. Два случая БКЯ были обнаружены у пациентов, которых незадолго до этого обследовали в одной и той же клинике по поводу эпилепсии. Исследования сопровождались внедрением в мозг электродов, которые до этого использовались при обследовании пациента с БКЯ. Заражение произошло несмотря на то, что электроды были хорошо продезинфицированы после применения. Оказалось, что возбудитель не только невосприимчив к формалину, детергентам, кипячению и ультрафиолетовому облучению, но его невозможно убить даже жесткой стерилизацией хирургических инструментов. Электроды были переданы для изучения и вживлены в мозг шимпанзе. Через некоторое время у обезьян развилась классическая БКЯ. Стало ясно, что БКЯ может быть ятрогенным (передающимся во время врачебного вмешательства) заболеванием; это еще больше обострило эпидемиологическую ситуацию. С тех пор болезнь убила более сотни человек, принимавших по назначению врача гормоны роста, получаемые из гипофиза умерших людей. Поскольку препарат в одном флаконе получается в результате обработки нескольких тысяч гипофизов, несмотря на редкость БКЯ, вероятность того, что хотя бы один из гипофизов будет получен от больного, оказалась достаточной, чтобы вызвать небольшую

эпидемию. Если вы склонны проклинать ученых за вмешательство в природу, ради справедливости примите к сведению также те случаи, когда благодаря новым технологиям удалось избежать больших проблем. Еще до того как в 1984 году был описан случай массового заражения людей препаратом гормона роста, в практику уже вошел новый препарат, в котором гормон роста получается не из трупов, а из генетически модифицированной бактерии. В результате препарат не только стал более дешевым, но и совершенно безопасным.

Давайте еще раз перечислим, что было известно о таинственном заболевании к 1980 году. Овцы, норки, обезьяны и люди могут заразиться какой-либо версией одной и той же болезни от вживления в мозг некоего вещества, содержащегося в мозге больного. Инфекционный агент выживает после всех обычных методов стерилизации и остается невидимым для самого мощного электронного микроскопа. При этом инфекция не передается при тесном контакте с больными людьми или при кормлении грудью, не вызывает иммунного ответа, может оставаться латентной в течение от 20 до 30 лет, и для инфицирования достаточно мизерной дозы зараженного материала, хотя вероятность заражения все же зависит от объема введенной дозы. Что бы это могло быть?

Почти забытым остался тот факт, что первые случаи скрепи были описаны у суффолкских овец, и вполне вероятно, что имбридинг привел к появлению и обострению этого заболевания. Постепенно стали появляться факты, что в некоторых случаях (до 6% от всех зарегистрированных случаев) болезнь может носить семейный характер, т.е. передаваться по наследству. Ключ к пониманию скрепи лежал не в руках патологоанатомов, а в руках генетиков. Возбудитель скрепи находился в геноме. Новое поразительное открытие произошло в Израиле. Когда в середине 1970-х годов первые случаи БКЯ были зарегистрированы в этой стране, израильские ученые заметили одну интересную закономерность. Все 14 случаев заболевания были обнаружены у небольшой группы прибывших из Ливии эмигрантов, что в 30 раз превышает случайную вероятность. Сразу же под подозрение попала особенность их национальной кухни, центральное место в которой занимает особым образом приготовленный мозг овцы. Но версия оказалась ложной.

Причина была генетической: все заболевшие были отпрысками одной древней семьи. У всех у них в геноме была выявлена мутация, общая для этой семьи и для некоторых других семей в Словакии, в Чили и у ряда американских семей немецкого происхождения.

Мир скрепи представлялся зловещим, загадочным и противоречивым. Одни ученые настаивали на генетической природе заболевания, другие же предлагали революционную, или скорее даже еретическую гипотезу, которая, как казалось на первый взгляд, вела их в противоположном направлении. Еще в 1967 году впервые возникло предположение, что у возбудителя скрепи может не быть ни

ДНК, ни РНК. Возможно, это единственный живой организм на планете, который не использует нуклеиновые кислоты и не содержит ни единого гена. В середине прошлого века, когда только что был раскрыт секрет структуры ДНК и Фрэнсис Крик полусуто провозгласил «основную доктрину генетики» — ДНКОРНКОбелок, — предположение возможности существования организмов без ДНК было таким же нежелательным, как проповеди Мартина Лютера в Риме.

В 1982 году генетик Стенли Прузинер (Stanley Prusiner) предложил свое объяснение парадоксального явления одновременного существования лишнего ДНК существа и вызываемой им болезни, которая тесно связана с геномом человека. Прузинер обнаружил белковые образования, неподдающиеся разрушению обычными протеазами, которые присутствовали в нервных клетках у больных животных, но отсутствовали у здоровых. Выделив белок, ученый определил его аминокислотный состав, рассчитал вероятную последовательность нуклеотидов в гене и постарался найти похожий ген среди генов мыши, а затем в геноме человека. В конце концов Прузинер нашел этот ген, назвал его РКР (protease-resistant protein — устойчивый к протеазам белок) и привел казавшуюся еретической теорию к вратам храма науки. Его теория, которая с годами обрастала все новыми и новыми фактами, гласит: *PRP* является нормальным геном человека и мышей, и его белок выполняет свои определенные полезные функции у всех организмов. Этот ген не имеет никакого отношения к вирусам. Но его продукт, известный как белок прион, обладает необычными свойствами. Прион может внезапно изменять свою пространственную конформацию, в результате чего он становится «липким» и устойчивым к протеазам клетки. Постепенно этот неправильный белок накапливается в клетке в виде белковых комков, нарушающих работу клетки, и ведет к ее гибели. Теория и так уже получилась революционной, но Прузинер пошел еще дальше. Он предположил, что измененные прионы обладают свойством изменять форму обычных прионов, преобразуя их в себе подобных. При этом не изменяется последовательность аминокислот в белке или последовательность нуклеотидов в гене, но меняется способ свертывания аминокислотной нити белка в трехмерную структуру (Prusiner S. B., Scott M. R. 1997. Genetics of prions. *Annual Review of Genetics* 31: 139-175).

*Оказалось, что прионы не единственны в своем роде. Были открыты некоторые другие белки, конформационные изменения которых не только ведут к патологическим изменениям их собственных функций, но измененные белки также катализируют аналогичные изменения в нормальных белках. Возникает цепная реакция, ведущая к гибели нервных клеток и, как следствие, к нейродегенеративной болезни. К таким белкам относится медь/цинк-зависимая супероксид-дисмутаза (SOD1). Мутация в гене этого белка ведет к развитию семейного амиотрофического латерального склероза (Furukawa Y. et al. 2006. Disulfide cross-linked protein represents a significant fraction of ALS-associated Cu, Zn-superoxide dismutase aggregates in spinal cords of model mice. *Proceedings of the**

National Academy of Sciences of the USA 103(18): 7148-7153). Есть версии, что причиной болезней Альцгеймера и Паркинсона являются такие же измененные белки. Впрочем, пока нет фактов заражения других людей измененными белками, в отличие от прионов.

Семена теории Прузинера попали на каменистую почву. Надо признать, что данная теория не могла адекватно объяснить некоторые особенности скрепи и других подобных болезней, в частности, почему заболевание, вызываемое одним и тем же белком, имеет такие разные проявления. Как грустно отмечал сам Прузинер, «гипотеза вызвала мало энтузиазма». Я очень хорошо помню то пренебрежение, с каким эксперты в области скрепи воспринимали новую теорию Прузинера, когда я задавал им вопрос об их отношении к данной гипотезе. (Я как раз готовил статьи о прионах и интересовался мнением разных ученых.) Но затем стали появляться новые факты, подтверждающие версию Прузинера. Например, стало известно, что мышей с удаленным геном приона невозможно заразить ни одной из этих нейродегенеративных болезней, тогда как всего нескольких измененных молекул прионов было достаточно, чтобы вызвать болезнь у контрольных мышей. Таким образом, болезнь вызывается измененными прионами и передается с их помощью. Прузинер получил всеобщее признание и, вслед за Гайдучеком, поехал в Стокгольм за Нобелевской премией. Тем не менее следует признать, что в чаще прионового леса осталось немало завалов и несрубленных деревьев. Сами прионы все еще остаются тайной, и основная загадка состоит в том, зачем вообще они существуют в природе. ген *PRP* не только присутствует во всех изученных геномах млекопитающих, но и оказался весьма консервативным геном, мало изменившимся в ходе эволюции. Это указывает на то, что в организме белок выполняет очень важную функцию. Данная функция наверняка связана с работой мозга, поскольку экспрессия гена включается именно в этом органе. Работа приона может быть связана с обменом ионами меди, которые имеют с белком близкое сродство. Но из эмбриона мыши с удаленными обеими копиями гена вырастает нормальная мышь. Следовательно, какой бы важной ни была функция приона, организм мыши может обойтись без этого гена. Пока нет ни одной правдоподобной гипотезы, которая связывала бы этот потенциально опасный ген с какой-либо полезной для организма функцией (Brown D. R. et al. 1997. The cellular prion protein binds copper *in vivo*. *Nature* 390: 684-687).

*Данные последних лет заставляют нас удивляться не только ко зловредности прионов, но и многообразию их положи- деЯВг тельных функций в организме. (Естественно, положитель- ные функции проявляются только тогда, когда прион на- ходится в нормальной конфигурации.) Оказалось, что без прионов невозможна регенеративная работа стволовых клеток (Couzin J. 2006. The prion protein has a good side? You bet. *Science* 311: 1091), без них невозможно правильное развитие центральной нервной системы (Steele A. D. et al. 2006. Prion protein (PrPc) positively regulates neural precursor proliferation during*

developmental and adult mammalian neurogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 103:3416-3421), а мутация, связанная с заменой валина метионином в 129-й позиции белка приона, существенно влияет на память (Papassotiropoulos A. et al. 2005. The prion gene is associated with human long-term memory. Human Molecular Genetics 14:2241-2246).

От смертельной болезни нас отделяет всего одна или несколько мутаций. Ген *PRP* человека содержит 253 «слова», каждое длиной в три буквы. Из них первые 22 или последние 23 слова обрезаются сразу же после окончания синтеза белка. Мутации в четырех точках гена ведут к возникновению прионного заболевания, причем каждая мутация связана только со своей определенной формой болезни. Например, замена в 102-й позиции пролина лейцином вызывает болезнь Герстманна-Штройсслера-Шейнкера — наследуемая версия хронического нервного заболевания, ведущего к смерти в преклонном возрасте. Замена 200-й аминокислоты — лизин вместо глутамина — ведет к версии БКЯ, обнаруженной у ливанских евреев. Замена аспартата аспарагином в позиции 178 является причиной классической БКЯ. Но в дополнение к последней мутации может произойти еще замена валина метионином в 129-й позиции белка приона, что ведет к самому мучительному из всех прионных заболеваний — фатальной семейной инсомнии. Это заболевание является довольно редкой формой наследуемой генетической болезни, при которой больной умирает после нескольких мучительных месяцев бессонницы. При фатальной семейной инсомнии происходит разрушение таламуса (зрительного бугра), который, среди многих прочих функций, отвечает за чередование бодрствования и сна. Скорее всего, различия в симптомах разных прионных заболеваний определяются тем, какая область головного мозга повреждается первой.

В течение десятилетия после того как эти факты стали известны, ученые задействовали все свои ресурсы и суперсовременные технологии, чтобы продвинуться вглубь таинственной области знаний. С помощью экспериментов непостижимой сложности, проводимых в лаборатории Прузинера и во многих других лабораториях мира, открывались все новые стороны и особенности прионов. У «плохих» прионов происходит изменение структуры центральной области (между 108-й и 121-й аминокислотами). Любые мутации внутри этой области вели к такому фатальному изменению функций прионов, что экспериментальные мышата умирали в утробе или сразу после рождения. Те мутации, которые ведут к описанным выше прионным заболеваниям, происходят на периферии белка и лишь косвенно изменяют структуру центральной области. Наука постепенно получает все новые и новые сведения о прионах, но новые знания ставят перед нами все больше новых вопросов и открывают новые просторы неизвестности.

Почему изменения структуры белков оказываются столь пагубными? Прузинер предполагал, что существует еще один неизвестный белок X, на

который влияет измененный прион. Но почему этот белок никому не удалось обнаружить? Мы этого не знаем.

Вероятно, виной всему образование дисульфидных мостиков между остатками аминокислоты цистеина в белковой цепочке. Дисульфидные мостики стабилизируют молекулу белка, но также могут сшивать между собой соседние молекулы, в результате чего образуются нерастворимые и неподдающиеся ферментации белковые конгломераты. Белки с «неправильной» структурой могут мешать сборке вновь синтезируемых белков, образуя с ними сульфидные связи. Такой механизм развития заболевания был показан для амиотрофического латерального склероза, вызванного мутацией в гене SOD1, который также находится на хромосоме 21 (Rakhit R., Chakrabartty A. 2006. Structure, folding, and misfolding of Cu, Zn superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. Biochimica et biophysica Acta, Epub ahead of print).

Почему белок, синтезируемый во всех областях мозга, в зависимости от места мутации по-разному влияет на мозг? Например, у коз одна мутация в гене приона ведет к сонливости, а другая — к гиперактивности. Ответ на этот вопрос до сих пор не найден.

Почему существуют межвидовые барьеры, препятствующие передаче заболевания от вида к виду? Эффективность заражения существенно возрастает только при инъекции непосредственно в мозг. Но и при пероральном приеме зараженного материала вероятность развития заболевания сохраняется. Нам пока еще не известны механизмы заражения и факторы, оказывающие влияние на этот процесс.

Не вполне понятна зависимость развития инфекции от дозы зараженного материала. Чем больше дефектных прионов вводили в мышь в экспериментах, тем быстрее развивалось заболевание. Но скорость и вероятность возникновения заболевания зависели также от числа копий гена PEP в геноме мыши.

На вероятность возникновения заболевания также оказывает влияние гетерозиготность генотипа. Например, если в одной копии гена PEP в 129-й позиции находится валин, а в другой — метионин, то такие люди более устойчивы к прионовым инфекциям (за исключением фатальной семейной инсомнии), чем в том случае, если в обеих копиях гена будут два валина или два метионина. Почему так происходит, мы не знаем.

С передачей прионовых болезней от вида к виду связана еще одна непонятная особенность. Так, мышь очень сложно заразить прионами хомяка, и наоборот. Но если в геном мыши поместить ген PEP хомяка, то такую трансгенную мышь очень легко заразить инъекцией вытяжки из мозга погибшего хомяка. У трансгенных мышей с генами PEP человека можно вызвать заболевания, сходные с фатальной семейной инсомнией и с БКЯ. Мышь

становится более чувствительной к прионовым заболеваниям человека, если оба гена мыши заменить на соответствующие гены человека. Присутствие в геноме мыши собственного гена РКР делает ее более устойчивой к заражению. Является ли этот феномен результатом конкуренции между генами, мы пока не знаем.

Успешное заражение одного вида животных от другого ведет к изменению свойств дефектных прионов. Так, если удастся заразить мышь от хомяка, то вероятность передачи инфекции от больной мыши здоровой прогрессивно возрастает с каждой новой мышью (Prusiner S. B. et al. 1998. Prion protein biology. *Cell* 93: 337-349). Что при этом происходит с белками прионов, мы не знаем.

Почему болезнь развивается с нарастающей скоростью от места инъекции, как будто для превращения «хороших» прионов в «плохие» необходим непосредственный контакт между ними? Известно, что в распространении болезни особую роль играют В-лимфоциты иммунной системы, которые разносят болезнь по организму (Klein M. A. et al. 1997. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 390: 687-690). Но как это происходит, до сих пор неизвестно.

Среди всей этой лавины вопросов незамеченным остался тот факт, что прионы опровергают еще одну догму генетики, даже более важную, чем догма Фрэнсиса Крика. В начале этой книги я сообщил вам, что в основе жизни лежит цифровой код. В случае с генами прионов мы также имеем дело с мутированием цифрового кода— заменой одного нуклеотида другим. Но результат этих изменений невозможно понять и предсказать без знаний пространственной структуры белков. Мир прионов аналоговый, а не цифровой. Форма молекулы белка важна ничуть не меньше, чем последовательность аминокислот в ней. Наличие дефектных молекул, их концентрация, место нахождения и еще множество неизвестных факторов могут изменить форму нормальной молекулы белка даже без изменения ее состава. Тем не менее детерминизм аналоговой системы при-

АТ1Г>Т>1 IV ТГАЬООМЙ Т*Ж> \ Г/¹ Т\ /n О РТ ТТ Р Т/Э ПШ Г ЛЛ/Л О *
ЯЛ 7 л/эоим

Хантингтона. Известны случаи БКЯ, когда болезнь поражала близнецов в одном и том же возрасте, хотя всю жизнь они прожили далеко друг от друга.

Открытия последних лет в корне изменили генетические догмы. Оказалось, что функционирование генома невоз- шЯГ можно понять, основываясь только на последовательно- Jr сти нуклеотидов. Гены включаются в работу, или отключа- ются, в результате изменения пространственной организации ДНК. Геном представляет собой сочетание двух типов информации: цифровой (последовательность нуклеотидов) и аналоговой, для которой недавно был

предложен новый термин - «гистоновый код» (Valley C. M. et al. 2006. Chromosome-wide, allele-specific analysis of the histone code on the human X chromosome. Human Molecular Genetics. Epub ahead of print).

Прионовые заболевания развиваются как цепная реакция. Одна дефектная молекула белка вступает в контакт с другой молекулой и преобразует ее по своему образу и подобию. Затем обе молекулы изменяют структуру двух других молекул белка, и так цикл за циклом количество дефектных белков нарастает в геометрической прогрессии. Именно таким образом представил себе цепную ядерную реакцию Лео Сцилард (Leo Szilard) в 1933 году, ожидая зеленого света на одном из лондонских перекрестков: распадающийся атом порождает два нейтрона, каждый из которых вызывает распад двух других атомов, освобождая уже четыре нейтрона. Через 12 лет виртуальная идея воплотилась в ужас Хиросимы. Хотя прионовая цепная реакция намного медленнее атомной, она также может привести к взрыву. Доказательство тому — эпидемия куру в Папуа Новой Гвинее. С начала 80-х годов прошлого столетия Прузинер доказывал возможность возникновения эпидемии у людей. И действительно, в сердце Европы возник эпицентр новой, еще более масштабной эпидемии прионовой инфекции. На этот раз же в эпицентре эпидемии оказались коровы.

Никто не знает точно, когда, где и каким образом — опять проклятая неизвестность, сопутствующая прионам, — дефектные прионы попали в корм коров. Скорее всего, это произошло в конце 1970-х или в начале 1980-х годов.

Причиной тому могли быть изменения аграрной политики Великобритании, приведшие к изменению цен на корма. Все больше старых овец стали поступать для переработки на костную муку, чему способствовали растущие компенсации фермерам. И однажды это произошло: в котел попало животное, инфицированное дефектным прионом. Вполне возможно, что это была умершая от скрепи овца. Тщательная термообработка костей и внутренностей животных не спасла от заражения, поскольку прионы невозможно разрушить кипячением.

Вероятность заражения коровы была минимальной, но если умножить ее на сотни тысяч коров, получивших зараженный корм, то этой вероятности оказалось достаточно, чтобы запустить цепную реакцию. Умершие от бешенства коровы поступили опять на комбинаты производства кормов, принеся с собой новую гюрцию прионов. Чем больше прионов было в корме, тем выше становилась вероятность заражения и тем больше новых прионов поступало в корма на комбинатах. Первые признаки заболевания начинали проявляться у больных коров примерно через пять лет после заражения. Поэтому когда к концу 1986 года были описаны первые шесть случаев необычного заболевания у коров, зараженными в Англии уже были не менее 50 000 животных. За время эпидемии до конца 90-х годов, когда с болезнью удалось справиться, от коровьей губчатой энцефалопатии (коровьего бешенства) умерло более 180 000 голов

крупного рогатого скота.

В первый же год после обнаружения эпидемии английским ветеринарам в результате кропотливой детективной работы удалось установить источник заражения — комбикорма, содержащие костную муку. Данная модель заражения оказалась единственной, с помощью которой удалось объяснить все нюансы и аномалии распространения эпидемии, например тот факт, что на острове Гернси заболевания стали регистрировать намного раньше, чем на острове Джерси. Корма на эти острова поставляли два разных комбината, причем на одном из них костная мука в качестве пищевой добавки использовалась более интенсивно. К июлю 1988 года в силу вступил закон, запрещающий использование костной муки при производстве кормов. Удивительно, как быстро завертелись шестеренки медлительной бюрократической машины. В августе 1988 года Саутвудский комитет (Southwood committee) рекомендовал уничтожить всех животных с признаками коровьего бешенства и не допускать их использования для производства кормов и пищевых добавок.

Саутвудский комитет был создан в 1988 году при правительстве Великобритании для разработки мер по борьбе с эпидемией коровьего бешенства.

Правительством была допущена первая ошибка: было решено выплачивать фермерам компенсацию только в размере 50% от стоимости заболевшего животного. Экономия в данном случае была несоизмерима с риском того, что фермеры, ради сохранения прибыли, могли «не заметить» первых признаков заболевания. Впрочем, когда в будущем размер компенсации был повышен, ожидаемого скачка новых случаев заболевания не произошло. Фермеры оказались более ответственными, чем о них думала широкая публика.

Через год в силу вступил закон, запрещающий использование мозгов коров при изготовлении пищевых добавок для людей. В 1990 году этот запрет был распространен на использование мозгов телят. Закон мог бы быть принят и раньше, но, учитывая экспериментальные данные о том, что перекрестное заражение скрепи других видов животных, за исключением прямой инъекции в мозг, происходит крайне редко, данные меры предосторожности на тот момент казались чрезмерными. Действительно, было известно, что обезьян практически невозможно заразить через пищу прионами человека, если только не скармливать им огромные дозы инфекционного материала. (Инъекция в мозг повышала вероятность заражения в 100 млн раз.) Вероятность пищевого заражения человека прионами овец и коров казалась настолько мизерной, что говорить об опасности говядины для человека могли только паникеры.

Ученые подтверждали, что вероятность межвидовой передачи прионов перорально стремится к нулю. В экспериментах удавалось заразить таким

способом одно из нескольких сотен тысяч лабораторных животных. Но в этом-то и заключался просчет ученых и правительственных организаций. Ведь в роли подопытных кроликов оказались 50 млн граждан Великобритании. В таком масштабном «эксперименте» дюжина случаев заражения неизбежно должна была произойти. Для политиков и простых людей «безопасность» является абсолютным понятием. Когда ученые заявляли, что вероятность заражения очень мала, широкие массы общественности полагали, что случаев заболевания не будет вообще, а не что их будет мало.

Коровье бешенство, как и все другие прионовые заболевания до этого, преподнесло ученым свои сюрпризы. Среди других домашних животных, получавших ту же самую костную муку с кормом, к коровьему бешенству наиболее чувствительными оказались кошачьи. За время эпидемии от коровьей губчатой энцефалопатии умерли более 70 домашних котов, три гепарда, пума, оцелот и тигр. Но не было зарегистрировано ни одного случая болезни у собак. Будут ли люди так же чувствительны к коровьему бешенству, как кошки, или так же устойчивы, как собаки?

К 1992 году ситуация с коровьим бешенством была взята под контроль, хотя пик эпидемии еще не был пройден, учитывая пятилетний латентный период. Число заболевших животных неуклонно сокращалось, но истерия в обществе лишь только начала набирать свои обороты. Все большей нелепостью с этого времени начинают отличаться постановления правительства. Благодаря ранее принятым запретительным актам говядина в Великобритании стала безопасной как никогда, но именно сейчас люди стали бойкотировать говядину в магазинах.

В марте 1996 года правительство признало, что по меньшей мере 10 граждан Великобритании умерли от формы прионowego заболевания, которое подозрительно напоминало по своим симптомам коровье бешенство и не регистрировалось до сих пор. Паника в обществе, подогреваемая прессой, достигла своего апогея. Дикие предсказания о миллионах новых жертв болезни воспринимались совершенно серьезно. Ситуацией не преминули воспользоваться компании, торгующие «органическими продуктами питания». В обществе ширились слухи о том, что болезнь вызывают пестициды; что ученые сговорились с правительством и скрывают правду; что к возникновению проблемы привели непрофессионализм и коррупция в правительстве; что эпидемия давно поразила Францию, Ирландию и Германию, но продажные политики не говорят об этом.

Правительство чувствовало себя обязанным каким-то образом реагировать на критику и ширящуюся панику у людей. Когда все необходимое уже было сделано, отвечать можно было только новыми бессмысленными запретительными актами и законами. Так был принят закон о запрете на использование в пищу коров старше 30 месяцев — закон, который лишь

подстегнул панику и разрушил отлаженную индустрию сельского хозяйства и пищевой промышленности. Чуть позже под давлением европейских политиков правительство провело «селективный забой» 100 000 голов рогатого скота, хотя в бессмысленности и расточительности этого акта, поставившего многие фермы на грань разорения, никто не сомневался. Мероприятие было настолько несвоевременным и запоздалым, что напоминало жертвоприношение для успокоения общественного мнения. Демонстративный забой скота не спас Англию от запрета на ввоз говядины из Великобритании в Европу. В 1997 году правительство издало новый запрет на употребление блюд из говядины с костями. Англичанам предложили отказаться от любимых телячьих ребрышек, хотя риск заразиться от употребления таких блюд не превышал риск погибнуть от удара молнии. Обжегшись на горячем, правительство стало дуть на холодное, что вызывало раздражение в обществе и инстинктивное неповиновение. Я сам за собой заметил, что после принятия закона стал чаще заказывать тушеные телячьи хвосты.

1996 год в Англии прошел в ожидании эпидемии коровьего бешенства у людей. Шесть человек умерло в течение года, после чего число заболевших стало снижаться. Впрочем, до сих пор нельзя с уверенностью подвести черту под числом жертв новой формы БКЯ. Вероятнее всего, число пострадавших не превысит сорока. Безусловно, каждый случай заболевания — это трагедия человека и его близких, но все же это еще не эпидемия. Опрос пострадавших и их родственников показал, что все заболевшие были заядлыми мясоедами в те годы, когда эпидемия у коров достигла своего пика, хотя один из пострадавших оказался вегетарианцем. Но эта закономерность, скорее всего, была артефактом. Родственники больных с диагнозом БКЯ, который, по результатам вскрытия оказался ложным, также указывали на то, что заболевшие предпочитали мясную диету. Люди просто верили, что мясо является источником заражения, и вспоминали то, что подтверждало их веру.

Что в действительности было общим для большинства пострадавших от коровьего бешенства, это гомозиготный генотип с метионином в 129-й позиции в обеих копиях гена *PRP*. Пока не ясно, были ли люди с гетерозиготным генотипом или с валином в 129-й позиции более устойчивыми к инфекции, или у них просто более длинный латентный период. Действительно, при заражении обезьян коровьим бешенством инъекциями в мозг отмечался более длительный латентный период, чем в случае с другими прионовыми заболеваниями. Впрочем, поскольку новая волна заболеваний не последовала, а с 1988 года уже прошел срок, в несколько раз превысивший среднюю продолжительность латентного периода у коров, можно заключить, что межвидовой барьер оказался достаточно прочным, как и было предсказано в экспериментах, и худшие годы уже позади. Нельзя исключить, что вспышка новой формы БКЯ у людей в конце прошлого столетия вообще не имела ничего общего с употреблением зараженной говядины. Сейчас многие склоняются к тому, что некоторые вакцины и другие

медикаменты, изготавливаемые из коровьих органов и сыворотки крови, спешно снятые с производства в конце 1980-х годов, представляли гораздо большую угрозу, чем говяжий бифштекс.

От БКЯ не застрахованы даже вегетарианцы, не прикасавшиеся к мясу в течение всей жизни, не покидавшие Англии и не работающие на фермах или в мясных лавках. Величайшая тайна прионов состоит в том, что если отбросить все известные способы заражения, включая каннибализм, хирургическое вмешательство, гормональные инъекции и употребление зараженного мяса коров, в 85% случаев БКЯ является спорадическим заболеванием, возникновение которого нельзя объяснить ничем, кроме как равновероятной случайностью. Это противоречит нашим представлениям о том, что у любой болезни должна быть причина. БКЯ могут вызвать случайные мутации, которые происходят без каких-либо внешних причин с частотой одна мутация на миллион человек.

Прионы застигли ученых врасплох, обескуражив их открывшейся глубиной незнания. Мы даже не предполагали, что может существовать форма саморепродукции без использования ДНК, в основе которой вообще не лежит цифровой код. Более того, такая форма жизни не только оказалась возможной, но и явилась причиной страшного заболевания. Нам до сих пор не понятно, каким образом изменения в пространственной структуре белка могут вести к таким пагубным последствиям. «Трагедии людей и их семей, этнологические катастрофы и экономические потрясения были результатом неправильного сворачивания одной маленькой молекулы» (Ridley R. M., Baker H. F. 1998. *Fatal protein*. Oxford University Press, Oxford).

Хромосома 21

Евгеника

Хромосома 21 — самая маленькая в геноме человека. Поэтому ее следовало бы назвать хромосомой 22, но другая хромосома, носящая это имя, до последнего времени считалась самой маленькой. Когда ошибка была установлена, менять нумерацию уже никто не стал. Вероятно потому, что хромосома 21 содержит наименьшее число генов, она единственная в геноме (не считая половых хромосом), лишняя копия которой не приводит к немедленной смерти эмбриона. Во всех остальных случаях дополнительная копия любой другой соматической хромосомы ведет к такому дисбалансу развития организма, что эмбрион не доживает до рождения. Иногда ребенок рождается с лишней копией 13-й или 18-й хромосомы, но умирает в течение нескольких дней. Дети с третьей копией хромосомы 21 жизнеспособны, отличаются добродушным нравом и живут многие годы. Они заслуживают опеки и поддержки со стороны общества, но их нельзя считать «нормальными». Эти люди больны синдромом Дауна. Они выделяются в толпе людей: низкий рост, рыхлое телосложение, близко посаженные глаза, добродушное выражение лица. Кроме того, у них замедленное

умственное развитие, слабое здоровье и они быстро стареют, часто страдают особой формой болезни Альцгеймера и редко доживают до 40 лет.

Дети с синдромом Дауна чаще рождаются у стареющих матерей. Вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна возрастает экспоненциально с каждым годом возраста матери от 1 на 2 300 новорожденных в возрасте 20 лет до 1 на 100 в возрасте 40 лет. Из-за высокой частоты встречаемости этот синдром стал одной из первых целей пренатальной генетической диагностики, а эмбрионы с лишней хромосомой 21 — первыми ее жертвами. Во многих странах амниоцентез на наличие лишней копии хромосомы 21 предлагается, в некоторых — в довольно навязчивой форме, всем беременным женщинам в возрасте старше 35 лет. Если дефект обнаруживается, женщину убеждают сделать аборт. Медперсонал часто прибегает к обману или запугиванию женщины, действуя так из лучших побуждений. Действительно, несмотря на добродушие детей с синдромом Дауна, большинство людей предпочли бы не иметь их.

Амниоцентез — анализ клеток в околоплодной жидкости, который проводится на ранних сроках беременности.

Если вы придерживаетесь того же мнения, то для вас это пример человеческой медицины, чудесным образом и с наименьшими потерями предупреждающей появление на свет неприспособленного для жизни ребенка. Но это же событие можно рассматривать как поощряемое правительством убийство человеческого существа под предлогом борьбы за здоровье и чистоту человеческой расы. Как бы мы ни относились к этому вопросу, следует признать, что пренатальная диагностика является реализацией на практике идей евгеники через столетия после того, как нацистские вожди Германии гротескно дискредитировали евгенику как античеловеческое направление науки.

Эта глава посвящается темной стороне генетики, паршивой овце великой семьи генетиков — убийствам, стерилизации и принудительным абортам, исполняемым во имя генетической чистоты человечества.

Отцом евгеники был Фрэнсис Гальтон (Francis Galton). Гальтон во многих своих чертах был антиподом Дарвина, хотя считал себя рьяным сторонником и продолжателем идей дарвинизма. Если Дарвина отличали глубокие знания

методологии, спокойствие, скромность и сговорчивость, то Гальтон был интеллектуальным дилетантом, психически и сексуально неуравновешенным человеком и по натуре своей шоуменом. И все же он был блистательной и харизматической личностью. Он исследовал Южную Африку, изучал близнецов, увлекался статистикой и мечтал об Утопии. Сегодня он не менее знаменит, чем воспетый им Дарвин, и эту известность нельзя свести лишь к дурной славе. Всегда существовала угроза превращения дарвинизма в политическое мировоззрение. Гальтон стал одним из тех, кто претворил эту угрозу в жизнь.

Философ Герберт Спенсер (Herbert Spencer) также с воодушевлением воспринял идею естественного отбора наиболее приспособленных форм жизни и использовал эти представления для обоснования основных положений теории невмешательства правительства в экономическое развитие страны и для оправдания индивидуализма в викторианском обществе. Свою теорию Спенсер назвал социальным дарвинизмом. Представления Гальтона были гораздо прозаичнее. Если по теории Дарвина виды изменяются в результате систематического селективного отбора, точно так же, как породы домашних животных, следовательно, человеческую расу тоже можно улучшить в результате тщательной селекции. Собственно Гальтон апеллировал даже не к дарвинизму, а к гораздо более древней практике селекции домашних животных и растений. Он взывал: «Дайте нам возможность улучшить стадо нашего собственного вида так же, как мы проделали это со многими другими видами. Пусть человечество продолжается от своих лучших, а не худших представителей». В 1885 году для селекции человека Гальтон предложил новый термин — «евгеника».

Но кто эти «мы», о которых говорили Спенсер и Гальтон? В свете спенсеровского индивидуализма под «мы» подразумевался практически каждый из нас. Евгеника по Спенсеру предполагала осознанное стремление каждого индивидуума подобрать себе пару с крепким здоровьем и светлым умом. От обычного выбора себе мужа или жены евгеника Спенсера отличалась большей ответственностью индивидуумов перед обществом. В представлениях Гальтона под «мы» понималось нечто более коллективное. Первым и наиболее убежденным последователем Гальтона был Карл Пирсон (Karl Pearson) — радикальный социалист-утопист и блистательный математик. Очарованный и напуганный стремительно растущей экономической мощью Германии, Пирсон придал евгенике черты ура-патриотизма. Селекции должны подвергаться не индивидуумы, а целые нации. По Пирсону, только за счет селекции граждан Англия сможет удержаться в лидерах европейской экономики. Ответственность за подбор семей должно взять на себя правительство. Евгеника Гальтона и Пирсона — это уже даже не политизированная наука, это наукоподобная политическая доктрина.

К 1900 году идеи евгеники овладели массами. Имя Евгений стало чрезвычайно популярным, а планирование семьи и научный подбор семейных пар стали темой обсуждения широкой общественности. По всей Великобритании организовывались евгенические кружки и собрания. Пирсон писал Гальтону в 1907 году: «Мне довелось слышать фразу, произнесенную представительной матроной из среднего класса относительно слабых детей: «А, видимо это был не евгенический брак». Плохие физические данные призывников на бурскую войну породили столько же дебатов о необходимости научного планирования семей, сколько о необходимости улучшения условий жизни граждан.

Похожие процессы в обществе происходили и в Германии, где гремучая

смесь героической философии Ницше в сочетании с доктриной о биологической предназначенности Эрнста Геккеля породили теорию взаимосвязи между биологическим, экономическим и социальным прогрессом. Тоталитаризм власти в Германии способствовал еще большему вовлечению биологии в националистические доктрины, чем это было в Англии. Но какое-то время евгеника оставалась только идеологией, не превращаясь в практику (Hawkins M. 1997. *Social Darwinism in European and American thought*. Cambridge University Press, Cambridge).

Начало было мирным и благодушным. Но очень скоро от призывов к спариванию лучших представителей общества сторонники евгеники сместили акцент на запрещение продлевать род тем, чьи гены, по их мнению, несут вред человечеству. К таковым были отнесены в первую очередь асоциальные личности: алкоголики, эпилептики, уголовники и люди с психическими отклонениями. Наибольшего развития эти идеи получили в США. В 1904 году Чарльз Давенпорт (Charles Davenport), восхищенный Гальтоном и Пирсоном, убеждает Эндрю Карнеги (Andrew Carnegie) основать для него лабораторию Колд-Спринг-Харбор (Cold Spring Harbor Laboratory) для изучения вопросов евгеники. С самого начала Давенпорт нацеливает свою работу главным образом на предупреждение появления на свет «генетически вредных» детей, а не на пропаганду «генетически полезных» браков. Он говорил, что теперь, когда менделизм доказал партикулярную природу наследственности, следует пересмотреть старую национальную идею плавильного горна Америки. Научные взгляды Давенпорта были примитивными, если не сказать больше. Например, он полагал, что страсть к морю у моряков объясняется наличием у них гена талассофилии (любви к морю). Но Давенпорт, безусловно, был талантливым и влиятельным политиком. Воспользовавшись широкой популярностью недавно изданной книги Генри Годдарда (Henry Goddard) о, скорее всего, вымышленной семье Калликаксов (Kallikaks), в которой умственная неполноценность передавалась по наследству из поколения в поколение, Давенпорт и его сторонники убедили правительство в том, что нация находится на грани генетической деградации. Теодор Рузвельт писал: «Однажды мы поймем, что наша главная обязанность и неотвратимый долг состоят в том, чтобы порядочные граждане правильного типа оставили после себя тех, кто унаследует их добрую кровь». Граждан «неправильного типа» просьба не беспокоиться (Kevles D. 1985. *In the name of eugenics*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts).

Американский энтузиазм относительно евгеники подпитывался сильными антииммигрантскими настроениями в обществе. Во времена стремительного наплыва иммигрантов из Восточной и Южной Европы не трудно было впасть в паранойю относительно угрозы размытия «хорошего» англо-саксонского ядра американской нации. Идеи евгеники предоставляли удобное прикрытие расистским убеждениям тех, кто хотел ограничить поток иммигрантов. Ограничительный иммиграционный акт 1924 года был прямым результатом

кампании, проведенной сторонниками евгеники. На протяжении 20 лет на основе этого акта миллионам иммигрантов из Европы было отказано в праве начать новую, более счастливую жизнь в США из-за того, что чиновники посчитали их «генетически неперспективными». Акт просуществовал в качестве закона еще 40 лет без каких-либо изменений.

Ограничение иммиграции было не единственной победой евгенистов. В 1911 году в шести штатах были приняты законы, позволявшие принудительно стерилизовать психически неполноценных людей. Через шесть лет еще девять штатов приняли аналогичные законы. Если правительство штата имеет права отнять жизнь у преступника, то, по логике сторонников евгеники, правительство штата тем более имеет право лишить человека права оставить после себя потомство (как будто бы психически больные люди совершили преступление, родившись такими). «Это предел глупости... говорить в подобных случаях о свободе или правах личности, поскольку такие личности... просто не имеют права оставлять после себя потомство», — писал американский врач, некто Робинсон (W. J. Robinson).

Верховный суд сначала отклонял большинство приговоров о стерилизации, но с 1927 года изменил свое отношение к ним. Так, верховный суд одобрил приговор штата Виржиния о стерилизации Кэрри Бак (Carrie Buck) — семнадцатилетней девушки, направленной в колонию для эпилептиков и душевнобольных в Линчберге (Lynchburg) вместе с ее матерью Эммой и дочерью Вивиан. После беглого осмотра Вивиан, которой было только семь месяцев от рождения, была объявлена слабоумной, после чего суд постановил стерилизовать Кэрри. Судья Оливер Уэнделл Холмс (Oliver Wendell Holmes) глубокомысленно заметил: «Трех поколений слабоумных вполне достаточно». Вивиан умерла ребенком, но Кэрри выжила и дожила до преклонных лет — респектабельная полноценная женщина, составляющая кроссворды в свободное от работы время. Ее сестра Дорис, также стерилизованная в детстве, узнала об этом только после того, как не смогла завести ребенка и обратилась к врачу. Штат Виржиния продолжал принудительно стерилизовать людей вплоть до 70-х годов прошлого столетия. В Америке, претендующей на роль бастиона демократии, только с 1910 по 1935 год было стерилизовано более 100 000 человек в 30 штатах.

Америка стала пионером евгеники, но и другие страны не отставали от нее. В Швеции было стерилизовано более 60 000 человек. Аналогичные законы были приняты и использовались в Канаде, Норвегии, Финляндии, Эстонии и Исландии. Фашистская Германия вырвалась в лидеры: 400 000 стерилизованных, многие из которых затем были уничтожены. Так за 18 месяцев Второй мировой войны 70 000 стерилизованных душевно больных были отравлены газом, чтобы освободить место в госпиталях раненым солдатам.

Великобритания оставалась, пожалуй, единственной протестантской

страной, где никогда не использовались евгенические законы и не допускалось вмешательство государства в дела семьи. Никогда в Англии не было законов, не допускающих браки между душевно больными, и никогда психические заболевания не были поводом для насильственной стерилизации. (Все же следует отметить, что в госпиталях поощрялась работа докторов, убеждавших душевнобольных пациентов провести стерилизацию на добровольной основе.)

Британия была не единственной страной такого рода. В странах, где было сильно влияние римско-католической церкви, евгеника держалась на коротком поводке. Не было подобных законов и в Нидерландах. Советский Союз, в большей мере озабоченный уничтожением своих лучших людей, а не худших, был идейным противником евгеники. Но Великобритания занимает особое место в этом ряду, поскольку именно английские ученые в первой половине XX века были наиболее пылкими пропагандистами идей евгеники. Помимо вопроса, как могло так произойти, что многие страны в XX веке приняли и использовали средневековые законы, не менее интересно выяснить, как родоначальница евгеники Англия смогла избежать принятия таких законов? Кого мы должны благодарит ь?

Определенно, ученые здесь ни причем. Сейчас многие ученые предпочитают говорить, что с самого начала рассматривали евгенику как псевдонауку, особенно после того как появились данные о многочисленных «молчащих» мутациях, никак не проявляющих себя в фенотипе, а также о том, что большинство признаков находятся под контролем множества генов. Но во времена расцвета евгеники эти ученые почему-то не печатали свои критические статьи. Напротив, многие из них считали за честь, когда правительственные организации приглашали их в качестве экспертов передовой генетической науки. Правительства требовали от них немедленного научного обоснования для своих политических доктрин. Так, в фашистской Германии половина членов Академии наук были членами нацистской партии. Ни одна другая профессия не была так обласкана правящим режимом. Естественно, никто из этих ученых не критиковал евгенику (Paul D. B., Spencer H. G. 1995. The hidden science of eugenics. *Nature* 374: 302-305).

Рассмотрим в качестве примера деятельность еще одного ученого — сэра Рональда Фишера. Вместе с Гальтоном и Пирсеном он был еще одним основателем современной статистики и известен всему миру как великий математик. (К счастью, статистика была не такой опасной наукой, как генетика.) В своих взглядах на биологию Фишер был последователем Менделя. Кроме того, он возглавлял Евгеническое общество Великобритании. Фишер был озабочен проблемой «асимметричности кривой рождаемости в обществе» в сторону представителей бедного класса.

В среде нищих и малообеспеченных рождалось больше детей, чем у богатой

аристократии. Даже Джулиан Хаксли (Julian Huxley) и Халдан (J. B. S. Haldane), которые стали яркими критиками применения евгеники на практике, до 1920 года были в числе сторонников Фишера. В действительности от евгеники их отвратили в большей степени не псевдонаучные теоретические постулаты, а перегибы с нарушением прав человека, допускаемые в США.

Социалистов также нельзя отнести к спасителям Англии от ужасов практической евгеники. Хотя с 30-х годов прошлого столетия лейбористская партия официально выступала против применения евгеники на практике, именно видные представители этой партии приложили немало усилий для теоретического обоснования евгеники. До 30-х годов вы не найдете ни одного критического замечания со стороны деятелей Фабиановского общества относительно селекции человека, зато во многих высказываниях Уэллса (H. G. Wells), Кейнса (J. M. Keynes), Джорджа Бернарда Шоу (George Bernard Shaw), Хавелока Эллиса (Havelock Ellis), Харольда Ласки (Harold Laski), Сидни и Беатрис Вебб (Sidney and Beatrice Webb) звучали призывы к немедленным действиям для предотвращения размножения глупых и дефективных людей. Приведем, например, высказывание одного из героев новеллы Бернарда Шоу «Человек и сверхчеловек» (*Man and superman*): «Из-за своей трусости мы прикрываемся от естественного отбора занавеской филантропии; из-за своей лени мы отказываемся от искусственного отбора под предлогом щекотливости и морали».

Особенно богаты сочными высказываниями новеллы Герберта Уэллса: «Рождение детей нельзя рассматривать исключительно как частную жизнь людей, так же, как к частной жизни нельзя отнести распространение инфекций больными людьми и шум соседей поздней ночью». Или: «Толпы черных, коричневых, желтых и грязных белых людей... заполонят мир». Или: Очевидно, что человечество во всей своей массе становится заложником претензий неимущих людей... Предоставить им равенство, значит опуститься до их уровня, защищать и помогать им, значит потворствовать их стремительному размножению». Наконец он находит решение: «устранение лишних людей можно проводить безболезненно с помощью опиума». К счастью, этого не произошло (Carey J. 1992. *The intellectuals and the masses*. Faber and Faber, London).

Джон Мейнард Кейнс (1883-1946) — великий английский политик и экономист. Хавелок Эллис (1859-1939) — врач, деДЮг психолог и сексопатолог, был тесно связан с другими социальными реформаторами — Бернардом Шоу и Кейнсом.

Харольд Ласки (1893-1950) — экономист, видный деятель

Лейбористской партии. Сидни и Беатрис Вебб — муж и жена,

экономисты, одни из основателей Фабианского общества — социалистического движения за реформирование капиталистического строя нереволуционным путем.

Социалисты с их верой в планирование, национализацию и убежденностью в праве правительства вмешиваться в частную жизнь людей, были особо восприимчивы к евгеническим идеям. Именно среди друзей Пирсона в Фабианском обществе тема евгеники была особенно популярной и лежала в основе их представления о социализме. Евгеника рассматривалась как передовая философия, обосновывающая все возрастающую роль государства в жизни общества.

Очень скоро представители обеих правящих партий Великобритании, консервативной и лейбористской, стали рьяными сторонниками евгеники. В 1912 году в Лондоне состоялась Первая международная конференция по евгенике, председателем которой был экс-премьер министр Артур Болфур (Arthur Balfour), а в числе спонсирующих вице-президентов были министр внутренних дел Уинстон Черчилль. В 1911 году дискуссионное общество Оксфордского университета (Oxford Union) одобрило основополагающие принципы евгеники с перевесом два к одному. Как отметил Черчилль, «люди осознали, что интенсивное размножение слабоумных является угрозой для нации».

Нашлись люди, выступавшие против превалирующих взглядов в обществе. Несколько интеллектуалов относились с подозрением к идеям евгеники. Среди них Хилэр Бэллок (Hilaire Belloc) и Г. К. Честертон (G. K. Chesterton), которым принадлежит высказывание: «Евгенисты нашли путь объединить между собой каменное сердце и размягченный мозг». Но, без сомнения, большая часть британцев была на стороне принятия законов соблюдения генетической чистоты.

В истории Великобритании было два момента, когда страна была наиболее близка к принятию таких законов: в 1913 и 1934 годах. В первом случае законы не прошли благодаря твердой позиции нескольких оппонентов, не побоявшихся выступить против общественного мнения. В 1904 году правительством была организована Королевская комиссия под председательством графа Рэднора (Earl of Radnor) по «контролю над душевнобольными». В отчете за 1908 год особо отмечалась наследуемость психических заболеваний. Не удивительно, что в составе комиссии было много сторонников евгеники. Как недавно убедительно показал Герри Андерсон (Gerry Anderson) в своей диссертации (Anderson G. 1994. *The politics of the mental deficiency act*. M.Phil dissertation, University of Cambridge), с этого момента правительство Великобритании оказалось под мощным давлением лоббистов евгенического общества, требующих от чиновников реальных действий. В министерство внутренних дел были направлены сотни резолюций из муниципальных советов и комитетов по образованию со всей страны, требующих принятия закона, запрещающего

рождение умственно отсталых детей. Новое Евгеническое образовательное общество бомбардировало своими запросами членов парламента и добилось встречи с министром внутренних дел Великобритании для обсуждения этого вопроса.

В течение какого-то времени это ни к чему не вело. Министр внутренних дел Герберт Глэдстоун (Herbert Gladstone) с подозрением относился к идеям евгеники. Но ситуация изменилась, когда его заменил на посту в 1910 году Уинстон Черчилль. Евгенисты наконец получили в правительстве своего пылкого сторонника. Еще в 1909 году Черчилль распространил в правительстве речь Альфреда Тредгольда (Alfred Tredgold) в поддержку евгеники. Только вступив в должность министра внутренних дел в 1910 году, Черчилль сразу же направил премьер-министру Великобритании Герберту Асквису (Herbert Asquith) докладную записку с предложением как можно скорее принять соответствующие законы. «Мне кажется, что следует еще в течение этого года перекрыть и запечатать источник, из которого безумие черпает свои силы, — писал он. — Проклятие пациентов психушек должно умереть вместе с ними». Последние сомнения относительно того, что именно имел в виду Черчилль, развеивают свидетельства Уилфрида Скэйвена Бланта (Wilfrid Scawen Blunt), писавшего о том, что Черчилль лично защищал врачей, проводивших стерилизацию умственно отсталых людей, используя для этого хирургическое вмешательство или рентгеновское облучение.

Конституционный кризис 1910-1911 годов и уход Черчилля в Адмиралтейство помешали ему выдвинуть закон на обсуждение. Но в 1912 году шумиха вокруг законодательства поднялась с новой силой уже в кабинете Тори, и рядовой член парламента Герсхом Стюарт (Gershom Stewart) выдвинул свой собственный проект закона. Новый госсекретарь Реджинальд Мак-Кенна (Reginald McKenna) с большой неохотой вынужден был поставить на обсуждение проект закона, известного как «Mental Deficiency Bill» (Закон об умственно неполноценных). Закон должен был запретить воспроизведение потомства людьми с умственными недостатками и предполагал уголовное преследование тех, кто вступал в брак с умалишенными. Хотя в тексте закона ничего не говорилось о принудительной стерилизации, косвенно такая возможность предполагалась как мера, к которой государство может прибегнуть для реализации закона.

За то, что закон не прошел, мы должны быть благодарны одному человеку, возглавившему оппозицию, — радикальному борцу за свободу совести и права человека, парламентарии Джозиа Веджвуду (Josiah Wedgwood). Он был потомком известной семьи промышленников, родословная которой тесно переплеталась с родословной Дарвинов. Дедушка Чарльза Дарвина, тесть и шурин носили имя Джозиа Веджвуд. Парламентарий Джозиа Веджвуд имел профессию судостроителя. Он был избран в парламент в 1906 году в составе

либеральной партии, но позже примкнул к лейбористской партии и закончил свою карьеру в 1942 году в Палате лордов. (Сын Дарвина Леонард в это время возглавлял Евгеническое общество Великобритании.)

Веджвуд был ярким противником евгеники. Он говорил, что Евгеническое общество «пытается разводить рабочий класс как скот», и утверждал, что законы наследственности «не настолько ясны, чтобы стать основанием какой-либо доктрины, а тем более лежать в основе правосудия». Но прежде всего Веджвуд выступал против нового закона по той причине, что он нарушал права человека. Он был шокирован тем, что закон давал право чиновникам и полицейским насильственно забирать детей из семьи, основываясь лишь на заявлении соседей, что члены этой семьи «недостаточно умные». К Веджвуду вскоре присоединились другие защитники прав человека из кабинета Тори, такие, как лорд Роберт Сэсил (Robert Cecil). Они следовали такому принципу: «Личность выше государства».

Пункт из текста закона, гласящий, что «ради интересов общества их [слабоумных] следует лишить возможности оставлять после себя потомство», просто приводил Веджвуда в бешенство. Он говорил: «вместо защиты демократии и прав личности от посягательства государства, что можно было ожидать от правительства либералов, нам приходится выслушивать подобные гнусности».

Атака Веджвуда была настолько эффективной, что правительство отклонило закон, который был представлен вновь через год уже с совершенно размытой формулировкой. В нем уже «не было ни малейших ссылок на идеологические постулаты евгеники» (слова Мак-Кенна) и оскорбительные положения касательно регулирования семьи государством и запрещения иметь детей, были исключены. Веджвуд по-прежнему был против закона и на протяжении двух суток, подкрепляясь лишь плитками шоколада, не давал принять закон, предложив более 200 поправок. Но когда число его сторонников сократилось до четырех парламентариев, Веджвуду пришлось сдаться, и закон был принят.

Веджвуд, вероятно, считал, что он проиграл. Принудительное взятие на учет умственно неполноценных стало в Великобритании обычной практикой, что существенно ограничивало их права, в частности права на семью и детей. Но в действительности именно благодаря Веджвуду правительству Англии на многие годы было привито неприятие методов и доктрин сторонников евгеники. Веджвуду удалось высветить основной недостаток всех евгенических проектов. Дело даже не в том, что все эти проекты основывались на псевдонаучных домыслах и изначально были не эффективными. Основная проблема состояла в их деспотичности и средневековой жестокости, поскольку все эти проекты предполагают грубое вмешательство государства в дела личности и семьи.

В начале 1930-х годов экономическая депрессия вызвала стремительный рост безработицы. Экономические проблемы возродили к жизни уже было усопшие доктрины евгеники. Количество членов Евгенического общества Великобритании достигло рекордной цифры, поскольку многие люди, что было совершенно абсурдным, видели корни экономического кризиса в расовом вырождении; что соответствовало предсказаниям теоретиков евгеники. Именно в эти годы многие страны приняли евгенические законы. Например, в 1934 году законы о принудительной стерилизации вступили в силу в Швеции и Германии.

В Великобритании давление на правительство также крепло год от года. Сильное влияние оказал отчет правительственного комитета, названного «докладом Вуда» (Wood report), в котором указывалось на рост числа психических заболеваний в Англии по причине того, что умственно отсталые отличаются повышенными репродуктивными способностями. (Этому комитету принадлежит тщательная классификация людей с психическими дефектами на дебилов, слабоумных и умственно отсталых.) Но лоббистов Евгенического общества в правительстве постигла неудача. Проект закона, предложенный депутатом от лейбористской партии, был заблокирован в Палате общин. Тогда евгенисты сменили тактику, сконцентрировав внимание на гражданских организациях. Департаменту здравоохранения настойчиво предлагалось организовать комитет под управлением сэра Лауренса Брока (Laurence Brock) для рассмотрения дел по стерилизации умственно ущербных людей.

Члены комитета Брока, несмотря на свою бюрократическую подоплеку, отличались несвойственным чиновникам фанатизмом. По свидетельствам современных историков, «члены комитета даже не пытались всесторонне и взвешенно рассматривать дела и судьбы отдельных людей». Теория о наследственной передаче психических заболеваний рассматривалась как аксиома. Все противоречивые данные игнорировались, а малейшие свидетельства в пользу теории представлялись как убедительные доказательства. Другая идеологическая опора евгеники — колоссальная рождаемость в среде умственно отсталых и асоциальных элементов общества — также принималась без какого-либо глубокого научного анализа. Комитету пришлось отказаться от принудительной стерилизации лишь под напором острой критики со стороны журналистов и общественных организаций. Чтобы соблюсти видимость добровольности, душевнобольным предлагалось дать расписку о согласии на проведение операции. Истинное положение вещей открывается в опубликованных рекомендациях практикующим врачам: «во многих случаях согласия на стерилизацию от душевнобольных удавалось добиться уговорами и выплатой им денежной компенсации» (Wells H. G. et al. 1931. *The science of life*. Cassell, London).

Отчет Брока, внешне оформленный как суждения экспертов, был чистой воды пропагандой. Это была первая обкатка технологий «научного» пиара по

созданию в обществе искусственного кризиса, для решения которого затем можно требовать от правительства денег и нужных политических решений. В дальнейшем чиновники от науки не раз будут прибегать к этим методам, например чтобы раздуть проблему глобального потепления (Lindzen R. 1996. *Science and politics: global warming and eugenics*. In: Hahn R. W. (ed.), *Risks, costs and lives saved*, p. 85-103. Oxford University Press, Oxford).

Отчет готовился как основа для принятия закона о принудительной стерилизации, но ему не суждено было увидеть свет. На этот раз на пути закона встали не столько отдельные критически настроенные личности, такие, как Веджвуд, сколько общее изменение отношения к проблеме в среде ученых и в обществе. Многие пылкие сторонники евгеники изменили свои взгляды под влиянием новых данных о том, что влияние генов на развитие человека не столь прямолинейно, как полагали раньше. Огромное влияние оказали труды социобиологов и психологов о влиянии общества на человека, в частности работы Маргарет Мид (Margaret Mead). Лейбористы теперь стали непримиримыми противниками евгеники, разглядев в ней форму классовой войны буржуазии против рабочих. С другой стороны, евгеника придавалась анафеме католической церковью (King D., Hansen R. 1999. Experts at work: state autonomy, social learning and eugenic sterilisation in 1930s Britain. *British Journal of Political Science* 29: 77-107).

Во второй половине 1930-х годов стали просачиваться сведения из Германии о том, что на практике означают законы о принудительной стерилизации. (В Германии этот закон был принят в 1934 году.) Со стороны комитета Брока стало неразумно нахваливать нацистские законы. Со всей очевидностью проявился античеловеческий характер доктрин евгеники, используемых нацистами в качестве инструмента травли неугодных (Searle G. R. 1979. Eugenics and politics in Britain in the 1930s. *Annals of Political Science* 36: 159-169).

Размышляя о евгенике, я пришел к выводу, что все самое худшее в этой истории связано не с наукой, а с политикой.

Евгеника обанкротилась, как и многие другие социальные проекты, в которых интересы общества ставятся выше права личности. Это гуманитарная, а не научная проблема. Вполне возможно, что вывести породу «хороших» людей вполне возможно с помощью тех же приемов, которые люди использовали для выведения пород собак. Наверняка методами регулирования семьи и принудительной стерилизацией можно было бы сократить уровень психических заболеваний в обществе и укрепить здоровье нации. Но на это потребовалось бы так много лет грубого насилия над человеческой личностью, что в конце концов человечество утратило бы те качества, которые отличают нас от животных. Карл Пирсон как-то ответил Веджвуду следующей фразой: «Морально то, что полезно обществу, и нет больше никаких иных определений морали кроме этого». Эту

чудовищную фразу можно написать эпитафией на могиле евгеники.

Но мертва ли евгеника? Читая сообщения в газетах о генах интеллекта, о стволовых клетках и генетической терапии, о пренатальной диагностике и прочих методах генетического анализа, мы понимаем, что евгеника жива. Утверждение Гальтона о том, что большая часть человеческой природы наследуется генетически, находит все новые подтверждения в результатах современных исследований. (Тем не менее, как уже говорилось в главе 6, поведение и интеллект человека нельзя свести исключительно к влиянию генов.) Все в большей степени методы генетического скрининга позволяют родителям отбирать детей до их рождения по наличию или отсутствию определенных генов. Философ Филипп Китчер (Philip Kitcher) назвал методы генетического скрининга *пассивной евгеникой*: «очень скоро каждый из нас сможет стать судьей, чтобы с помощью генетических тестов произвести на свет ребенка с такими генами, которые мы нашли полезными» (Kitcher P. 1996. *The lives to come*. Simon and Shuster, New York).

Эта пассивная евгеника происходит каждый день в больницах по всему миру, и жертвами ее чаще всего становятся эмбрионы с лишней хромосомой 21. Если бы не пренатальная диагностика, они родились бы с синдромом Дауна. Если бы дети родились, они бы прожили короткую жизнь, но благодаря своему добродушному нраву вполне могли бы чувствовать себя счастливыми и быть любимыми родителями, братьями и сестрами. С другой стороны, нельзя ставить знак равенства между убийством человека и предотвращением рождения нежеланного ребенка на стадии бесчувственного эмбриона. Мы приближаемся к бесконечным дебатам о законности аборт, о праве женщины прервать беременность и о праве государства оказывать влияние на принятие этого решения. Старый и ни к чему не ведущий спор. Новые генетические тесты предоставляют родителям дополнительные поводы, чтобы решиться на аборт. Очень скоро методы тестирования достигнут такого уровня, что станет возможно не только пренатально диагностировать генетические заболевания, но и по желанию родителей отбирать эмбрионы с определенными способностями. Сохранение мальчиков и избавление беременных от эмбрионов женского пола уже стало практикой в Индии и Китае, что чревато серьезными демографическими проблемами в будущем.

Стоит ли радоваться тому, что человечество вырвалось из пут евгеники на государственном уровне, чтобы угодить в паутину евгеники на уровне обывательском? Впрочем, на решения семей по-прежнему оказывают влияние многочисленные государственные институты и частные компании: доктора, компании медицинского страхования и общество в целом. Известно немало примеров того, как в 70-х годах прошлого столетия доктора убеждали женщин согласиться на стерилизацию из-за того, что они были носителями опасных генов. С другой стороны, если запретить любое генетическое тестирование,

чтобы избежать злоупотреблений, мы лишимся мощных инструментов ранней диагностики и станем заложниками случая. Обе крайности одинаково вредны — как запрещение генетического тестирования, так и принудительное применение этих методов. Решение о том, проводить или не проводить тестирование, должен принимать сам пациент, а не чиновник. Китчер придерживался того же мнения: «Что касается решения проводить тот или иной тест, это решение должен принимать каждый сам для себя». То же говорил и Джеймс Уотсон: «К решению этих вопросов нельзя допускать людей, которые думают, что знают что-то лучше других... Будущее генетического тестирования должно определяться запросами пациентов, а не решениями чиновников» (цитата из интервью для *Sunday Telegraph*, 8 февраля 1997 года).

Хотя споры все еще ведутся, и некоторые ученые опасаются, что вмешательство людей в селекцию генов приведет к генетическому вырождению человечества (Lynn R. 1996. *Dysgenics: genetic deterioration in modern populations*. Praeger, Westport, Connecticut), большинство все же сходится в том, что здоровье конкретных людей важнее гипотетических проблем общества. Есть существенное отличие между индивидуальной и государственной евгеникой. Генетическая диагностика дает возможность отдельным людям принять свое частное решение в соответствии с собственными представлениями о том, что хорошо и что плохо, тогда как государственная евгеника предполагала национализацию этих решений не на благо людей, а на благо всего общества в соответствии с представлениями об этом благе у небольшой группки людей в правительстве. Это различие часто упускается из виду во время споров о том, что «мы» можем допустить, а что должны запретить из методов современной генетики. Кто такие эти «мы»? Мы — это каждый из нас в отдельности, или это «лучшие» наши представители в правительстве, заботящиеся об абстрактных интересах государства и нации?

Давайте рассмотрим два примера проявления евгеники в наши дни. В США существует Комитет предупреждения генетических заболеваний евреев (the Committee for the Prevention of Jewish Genetic Disease), в функции которого входит контроль за результатами генетических анализов у школьников. Комитет может рекомендовать молодоженам

не вступать в брак, если у обоих партнеров в геноме есть одинаковые дефектные гены. Хотя на молодых оказывается давление со стороны общества, и эта практика часто критиковалась как проявление евгеники, люди вольны не прислушаться к рекомендациям комитета и принять собственное решение. Никаких принудительных мер со стороны комитета не предполагается.

В качестве другого примера возьмем Китай, где продолжают действовать законы о принудительных абортах и стерилизации по решению врачей. Министр здравоохранения Чен Мингджанг (Chen Mingzhang) недавно пенял на то, что

слишком много проблемных детей рождаются «у этнических меньшинств в приграничных и в бедных районах». Законы о материнстве и защите здоровья новорожденных, принятые в 1994 году, предполагают проведение обязательного генетического тестирования в родильных домах с предоставлением права докторам, а не самим роженицам, принимать решение о целесообразности аборта. Примечательно, что почти 90% китайских генетиков считают подобные законы справедливыми, тогда как подобное мнение разделяют только 5% генетиков в США. Что касается аборт, то 85% ученых в США считают, что решение должна принимать только сама женщина. В Китае такого мнения придерживаются лишь 44% ученых. Ксин Мао (Xin Mao), проводивший данный опрос в Китае, прокомментировал эти цифры практически словами Карла Пирсона: «Китайская культура сильно отличается от западной культуры. Во главу угла ставятся интересы общества, а не индивидуумов» (Morton N. 1998. Hippocratic or hypocritic: birthpangs of an ethical code. *Nature Genetics* 18:18; Coghlan A. 1998. Perfect people's republic. *New Scientist*, 24 October 1998, p. 24).

Многие современные публицисты приводят евгенику в качестве примера того, какой вред могут нанести бесконтрольные исследования, особенно в области генетики. На мой взгляд, евгеника является примером того, какой вред могут нанести бесконтрольные государственные чиновники.

Хромосома 22 **Свобода выбора**

За несколько месяцев до начала нового тысячелетия, когда я уже заканчивал эту книгу, пришло радостное известие. В центре Сангера (Sanger Center), который находится около Кембриджа, — ведущей лаборатории проекта «Геном человека» — полностью была расшифрована хромосома 22. Все 15,5 млн «слов» (или около того, реальная длина хромосомы меняется от человека к человеку в зависимости от числа повторов минисателлитов) 22-й главы генома человека были определены и переведены в текст длиной в 47 млн знаков, представленных четырьмя латинскими буквами — А, С, G и Т.

На конце длинного плеча хромосомы 22 лежит огромный и сложно устроенный ген чрезвычайной важности, названный *HFW*. Ген представлен четырнадцатью экзонами, которые в сумме составляют строку в 6 000 знаков. Текст подвергается существенному редактированию после трансляции в результате сложного процесса сплайсинга РНК. В результате образуется сложный белок, который синтезируется в строго определенной области предлобной доли головного мозга. Значение белка, если обобщить и не вдаваться в детали, состоит в том, чтобы наделить нас свободой выбора. Без белка *HFW* мы бы превратились в безвольные растения.

Предыдущий абзац был научной фантастикой. На хромосоме 22 нет

никакого гена *HFW*, как, впрочем, и на других хромосомах. После 22 глав описания научных фактов мне захотелось поразвлечься и дать волю фантазии.

Но что мы подразумеваем под словом «я»? Кто этот «я», который решил добавить в книгу немножко отсебятины, следуя сиюминутному порыву? Человек — это биологическое существо, собранное воедино генами. Гены определили форму моего тела, количество пальцев на руке и число зубов во рту. Гены предопределили мою способность к иностранным языкам и половину моих интеллектуальных способностей. Когда я запоминаю что-то, за этим тоже стоит ген *CREB*, запускающий каскад реакций сохранения информации в мозгу. Гены создали мой мозг и делегировали ему ряд функций по управлению организмом в ответ на стимулы из окружающей среды. Гены также снабдили меня чувством свободы выбора и принятия таких решений, которые я посчитаю правильными. Нет никаких явных ограничений, которые не позволили бы мне сделать то, что я захочу, или запрещали бы что-то. Я могу сесть в машину и прямо сейчас поехать в Эдинбург просто потому, что я этого хочу, или добавить в книгу еще пару абзацев своих фантазий. Я свободный элемент Вселенной, наделенный свободой выбора.

Откуда проистекает эта свобода выбора? Источником ее не могут быть гены, иначе это была бы не свобода, а диктатура. Многие ученые полагают, что свобода выбора является продуктом общественных отношений и культуры. В таком случае свобода выбора относится к той части нашего бытия, на которую не распространяется влияние генов. Вырвавшись из тирании генетического детерминизма, мы завоевываем приз — свободу выбора.

Большинство социобиологов разделились на два лагеря: одни верят в генетический детерминизм поведенческих реакций человека, другие верят в свободу воли. Интересно, что те же люди, которые отрицают генетический детерминизм, легко соглашаются на детерминизм другого типа — влияние семьи и общества. Кажется странным, что ученые, защищающие человеческое достоинство от тирании генов, находят не обидным для себя тиранию общества и окружающей среды. Однажды я был раскритикован в печати за высказывание (которого не делал) о том, что поведение человека полностью определяется генами. Мой оппонент привел пример влияния на характер социальных факторов: известно, что люди, жестоко обращающиеся с детьми, обычно сами подвергались насилию в детстве, из чего было сделано заключение, что именно насилие в детстве превращает людей в семейных тиранов, и гены здесь ни при чем. Автор был возмущен идеей, что наше поведение может контролироваться какими-то бездушными генами. Ему даже не пришло в голову, что он приводит пример ничуть не менее бессердечного детерминизма и предвзятого отношения, в соответствии с которым люди, страдавшие в детстве, обязательно должны стать жестокими семейными тиранами. Чем социальный детерминизм лучше генетического?

Совершенно не верно представлять генетическую наследственность как фатализм и противопоставлять ей влияние окружающей среды на человека как источник свободы. Наиболее существенное влияние на характер оказывают события в утробе, на которые мы не можем никак реагировать или которыми мы не можем управлять. В то же время, как уже говорилось в главе 6, многие гены интеллекта определяют не способности, а интерес. Владельцев этих генов отличает желание учиться. Но этого же от своих учеников может добиться талантливый учитель. Природа гораздо более гибка, чем доктрины, выстраиваемые учеными.

Олдос Хаксли (Aldous Huxley) в своей книге «Бравый новый мир» (*Brave new world*), написанной в 1920-е годы, годы разгула евгеники, изображает ужасающий мир людей, одетых в униформу и лишенных всякой индивидуальности. Каждый человек кротко и с готовностью занимает свою ячейку в жестко разграниченном на касты обществе, послушно выполняет предначертанные задачи и радуется предписанному досугу. Вся эта дистопия была сотворена работающими рука об руку тоталитарной властью и продвинутыми учеными.

Читая книгу, вдруг начинаешь осознавать, что евгеники в ней как раз и нет. Касты общества не были выведены генетически. По автору, разделение людей на касты достигалось сначала изменением химического состава среды в реакторе, представляющем собой искусственную матку, затем промыванием мозгов и развитием условных рефлексов по Павлову и применением транквилизаторов. Другими словами, для создания дистопии автор устранил природу и полностью заменил ее социумом с изощренными методами воспитания. Это был кошмар социальный, а не генетический. Судьба каждого человека предопределялась обществом, а не генами. Олдос Хаксли талантливо показал все ужасы социального детерминизма. Трудно сказать, что было ужаснее — евгенические опыты по выведению чистой арийской расы в фашистской Германии или выведение советского человека в СССР методами социального насилия. Оба экстремизма были одинаково ужасными.

К счастью, человечество удивительно устойчиво к любому промыванию мозгов. Чем строже запреты, тем слаще запретный плод для человека. Генетически в человеке заложено скептическое отношение к власти, особенно в молодости, что защищает наше врожденное естество от влияния государственной пропаганды и нравоучений педагогов так же, как и от семейной тирании жестоких родителей. Кстати, вернемся к рассмотренному выше примеру того, что семейные тираны вырастают из детей, подвергавшихся насилию в детстве. Этот факт действительно имеет место, но что здесь является главенствующим — социальный фактор или наследование генов, обуславливающих жестокость? Последние исследования данного вопроса не оставили места социальному влиянию. Оказалось, что в семьях с приемными детьми или в тех случаях, когда

жестокость исходит от отчима или мачехи, передача жестокости детям соответствует модели случайного распределения (Rich Harris J. 1998. *The nurture assumption*. Bloomsbury, London).

Это же справедливо в отношении всех других классических примеров влияния социума на человека, как например: криминальная среда порождает преступников; матери-одиночки своим влиянием подготавливают дочерей к разводу; асоциальное поведение родителей ведет к конфликтности детей; тучные родители закармливают своих отпрысков и т.д. Все эти примеры были темами многих диссертаций и вошли в учебники по психологии и социологии. Несколько лет назад Джудит Рич Харрис (Judith Rich Harris) решила перепроверить эти данные. Оказалось, что в многочисленных исследованиях социологов вопрос наследования всех этих признаков просто не рассматривался. Обнаруженная взаимосвязь немедленно принималась как доказательство влияния социальных факторов на развитие личности, хотя исследования в области генетики поведения и наблюдения за близнецами убедительно доказывали, что, например, семейная неуживчивость и склонность к разводам наполовину предопределяется генетически. Оставшиеся 50% случаев можно связать с факторами индивидуальной жизни, тогда как события, влиявшие на обоих близнецов в детстве, практически никак не отражаются на их будущей семейной жизни (Rich Harris J. 1998. *The nurture assumption*. Bloomsbury, London). Другими словами, случаи разводов в нескольких поколениях семьи следует объяснять не дурным примером или воспитанием, а генетически заложенной неуживчивостью. Наблюдения за усыновленными и удочеренными детьми в Дании показали, что склонность к правонарушениям корреляционно связана с преступностью биологических родителей, тогда как криминальные поступки новых родителей очень слабо влияли на будущую жизнь подростков. И даже в этом случае негативное влияние оказывалось в большей мере не дурным примером усыновивших родителей, а криминогенной средой обитания всей семьи.

В действительности дети гораздо в большей степени влияют своим поведением на родителей, чем родители способны изменить врожденные наклонности своих чад воспитанием. В главе 8, посвященной половым хромосомам, я уже приводил пример заблуждения, будто бы в семьях с отстраненным от детей отцом и чрезмерно заботливой матерью чаще появляются сыновья с нетрадиционной половой ориентацией. Скорее всего, все происходит наоборот. Феминизация сына делает отца отстраненным, что встревоженная мама пытается скомпенсировать повышенной заботой о сыне. Та же самая ошибка кроется в утверждении, что аутентичные дети чаще появляются у холодных сдержанных матерей. Просто мать, на протяжении годов мучительно и безуспешно пытающаяся найти путь к душе своего ребенка, наконец, отчаявшись, прекращает эти попытки.

Харрис систематически разрушала догмы, лежавшие в основе социологии и

психологии XX века о том, что формирование личности и культуры детей происходит исключительно под влиянием родителей и общества. В психологии Зигмунда Фрейда (Sigmund Freud), теории развития поведения Джона Уотсона (John Watson) и антропологии Маргарет Мид (Margaret Mead) воспитательный детерминизм принимался как само собой разумеющийся факт, но никогда не проверялся. Лишь в последнее время наблюдения за близнецами, за детьми иммигрантов и приемными детьми со всей очевидностью показали, что на развитие характера в первую очередь оказывают влияние наследственность и сверстники, а уж затем — родители (Rich Harris J. 1998. *The nurture assumption*. Bloomsbury, London).

В 1970-х годах после выхода книги Е. О. Уилсона (E. O. Wilson) «Социобиология» идея генетического наследования характера оказалась под шквалом критики. Среди основных оппонентов были коллеги Уилсона по Гарварду Ричард Левонтин (Richard Lewontin) и Стивен Джей Гулд (Stephen Jey Gould). Их любимый слоган, ставший заголовком книги Левонтина, звучал бескомпромиссно: «Это не в наших генах!». В это время не было убедительных доказательств в пользу ни одной из теорий, но спустя 25 лет интенсивных исследований в области генетики поведения мы можем с уверенностью сказать, что гены действительно оказывают существенное влияние на характер, культуру и поведение человека.

Следует понимать, что обнаруженное влияние генов на развитие личности не отрицает влияния на человека окружающей среды. Это влияние огромно и превосходит влияние генов, хотя непосредственное воздействие со стороны родителей составляет лишь небольшую его часть. Но и эта небольшая часть чрезвычайно важна. Чтобы убедиться в этом, достаточно взглянуть на тяжелые судьбы детей, оставшихся без родителей. Родители формируют домашнюю среду обитания, и счастливая семейная атмосфера чрезвычайно важна для нормального развития личности. Но чем старше становится ребенок, тем в большей мере в нем проявляются черты, заложенные от рождения, а не приобретенные в ходе воспитания. Рич Харрис обнаружила, что все мы разделяем общественную и частную области нашей жизни, причем уроки, полученные в одной из этих областей, оказывают очень слабое влияние на другую область. Мы умело обращаемся к жизненному опыту в той или иной области, даже не замечая этого раздвоения личности. В эмиграции дети легко воспринимают язык и акцент своих сверстников, но не своих родителей. Особенности отношений между детьми наследуются подростками от старших младшими, тогда как мир взрослых людей существует параллельно, хотя его составляют те, кто еще совсем недавно был ребенком. Так, например, тенденции к сглаживанию различий между мужчинами и женщинами в жизни общества во второй половине XX века никак не отразились на том, что во дворе дома дети образовывали компании, разделяясь по половому признаку. Каждый родитель знает, что ребенок в большей степени копирует поведение своих сверстников, а не родителей.

Психологи и социологи, долгое время отрицавшие какое-либо влияние генов на человека, уже не могут игнорировать эти факты (Ehreinreich B., McIntosh J. 1997. The new creationism. *Nation*, 9 June 1997).

Я не собираюсь повторять в этой главе все доводы сторонников генетического и социального влияния на развитие личности, о чем уже говорилось в главе 6. Я только хотел обратить внимание на тот факт, что социальный детерминизм точно так же не предполагает наличия у человека свободы воли, как и генетический детерминизм. Необходимость подчинять себя требованиям и устоям общества даже в большей степени угнетает личность, чем активность собственных генов. Конфликтность и непослушание подростков проистекает чаще всего не от дурного влияния со стороны, а в результате конфликта между врожденными наклонностями и требованиями социума.

Итак, отрицание влияния генов на характер не снимает проблемы детерминизма. Если я застенчив только из-за того, что что-то случилось со мной в детские годы, значит эти события не менее фатальны для человека, чем гены, отвечающие за характер. В обоих случаях допускается одна и та же ошибка — вера в абсолютность и неотвратимость влияния на человека либо генов, либо социальных событий. Критики генетического детерминизма подменяют понятие врожденности понятием фатализма, что в корне не верно. Представим, что вы заболели, но не хотите обращаться к врачу, полагая, что и без него либо выздоровеете самостоятельно, либо умрете. Если рассматривать только две крайности, самоизлечение или смерть, то для доктора действительно не остается места. В этом рассуждении упускается из виду факт, что обращение к врачу как раз является тем важным событием, которое может изменить ход болезни. Детерминизм легко применим для ретроспективного объяснения событий в прошлом, но не для объяснения будущего.

Но до сих пор генетика вызывает внутреннюю настороженность у людей, поскольку представляется чем-то фатальным и неизбежным. Это совершенно не так. Основная цель генетики человека состоит в поиске средств, в большинстве своем негенетических, для устранения последствий дефектов в генах. Хотя в этой книге приводились примеры мутаций, равносильных приговору, все же есть гораздо больше примеров того, как раскрытие генетических механизмов позволяло если не вылечить, то по крайней мере улучшить состояние больного с генетическим дефектом, вовремя применив терапевтические процедуры или изменив питание. Кроме того, как говорилось в главе 6, информация о том, что некоторые проблемы с образованием, такие как дислексия, являются не приобретенными, а врожденными дефектами, совсем не вызвала чувства обреченности у больных, их родителей и педагогов. Никто не решил, что поскольку дислексия — это врожденный порок, значит с ним не нужно бороться. Как раз, наоборот: благодаря новым знаниям об истинных причинах проблемы удалось разработать принципиально новые и более эффективные методы

образования. Как уже говорилось в главе 12, психологи подтвердили, что осознание пациентом своей проблемы, например чрезмерной застенчивости, как врожденного (другими словами — естественного) свойства только помогало психотерапевту убедить человека в его нормальности и праве быть самим собой.

Генетический детерминизм также не несет никакой угрозы политическим свободам. Противоположностью демократии является политический волюнтаризм, а не наследуемость человеческой натуры. Мы лелеем демократию, поскольку она позволяет нам реализовать свои врожденные персональные особенности, но как только сталкиваемся со сложностями жизни, пытаемся оправдаться предопределенностью этих событий. Один исторический пример: в феврале 1994 года гражданин США Стефан Мобли (Stefan Mobley) жестоко убил менеджера пиццерии Джона Коллинза (John Collins), за что был приговорен к смертной казни. В апелляции к верховному суду о замене смертной казни на пожизненное заключение адвокат Мобли попытался обратиться к генетике. Адвокат утверждал, что поскольку в родословной Мобли было много убийц и преступников, он убил человека не по своей воле, а потому, что на это толкнула его генетическая предрасположенность к убийству. Впервые в истории была сделана попытка использовать генетический детерминизм для оправдания поступков виновного.

Мобли был бы рад отказаться от дарованной природой свободы выбора и пытался свалить все на генетическую предопределенность. Впрочем, так поступают все преступники, которые пытаются разыграть из себя перед судом душевнобольных. Так же поступает ревнивый супруг, заявляя, что убил неверную жену в состоянии аффекта, не ведая, что творит. Этим же пытаются оправдать свою измену неверный муж или жена. Так же и мать пытается оправдать своего ребенка, объясняя все влиянием дурной компании, и мы с вами легко соглашаемся с тем, что в наших личных неудачах виноваты родители с их неправильным воспитанием. Точно так же политики пытаются объяснить преступность в обществе дурным наследием прошлого, а экономисты в кризисах винят врожденное паникерство потребителей. Так же биографы в своих трудах стараются откопать корни неблагоприятных поступков своих героев в событиях детства. И точно так же ведут себя все те, кто пытается разглядеть свою судьбу в гороскопах. Во всех перечисленных случаях люди пытаются уйти от проблемы, спрятавшись за детерминизм. Видимо, именно этим стремлением уйти от ответственности можно объяснить такое широкое распространение учений о факторах, как генетических, так и социальных, предопределяющих судьбу человека помимо его воли (Reznek L. 1997. *Evil or ill? Justifying the insanity defence*. Routledge, London).

Полная ответственность человека за свои поступки — необходимое условие для существования правосудия. Но это такая же фикция, как и предположение о предопределенности поступков человека. Человек сам принимает решение, как

поступить в той или иной ситуации, но эти решения принимаются в соответствии с наклонностями характера, которые в свою очередь предопределяются генетическими и социальными факторами. Это противоречие известно как дилемма Юма, названная так по имени Дэвида Юма (David Нише), который обозначил ее, но так и не смог разрешить: «Если наши поступки закономерно предопределены, то мы не ответственны за них; если же наши поступки случайны, то мы также не можем за них отвечать». Здравый смысл подсказывает нам, что оба допущения ошибочны.

Христианский мир решает данную дилемму уже на протяжении двух тысячелетий, хотя в Библии этот вопрос поднимался еще раньше. Казалось бы, что Бог, по определению, отрицает свободу воли, так как все в мире происходит по его воле. Но без свободы выбора теряет смысл понятие греха и персональной ответственности человека за свои поступки. Поэтому в религии свобода воли присутствует и рассматривается как дар Божий человеку, чтобы человек мог сделать свой выбор между добродетелью и грехом.

Кстати о вере. Некоторыми биологами-эволюционистами недавно было высказано предположение, что вера в Бога — это выражение одного из основных универсальных инстинктов человека. Даже была обнаружена группа генов, которой приписывается связь с силой веры. (Есть даже сведения, что в височных долях мозга существуют нервные узлы, размер и активность которых непосредственно влияли на силу религиозных верований человека, а фанатичная вера часто сопутствует эпилепсии, очаг которой находится в височной доли мозга.) Религиозный инстинкт может быть не чем иным, как побочным продуктом еще более глубокой инстинктивной веры в то, что в природе ничего не происходит само по себе, даже удар молнии. Эта вера развивалась вместе с сознанием человека и его представлений о себе. Если с горы сорвался камень и чуть было не пришиб человека, то для мозга гораздо проще решить, что кто-то неведомый пытался убить его, чем представить себе, что жизнь могла оборваться из-за нелепой случайности. Даже наш язык построен на принципе антропоморфизма окружающей среды. Я говорил вам, что гены делегировали свои полномочия мозгу. На самом деле ничего подобного они не делали и делать не могли. Просто так произошло и закрепилось эволюционно.

Е. О. Уилсон (E. O. Wilson) в своей книге «Стечение обстоятельств» (*Consilience*) полагает, что наша мораль представляет собой закодированное выражение наших врожденных инстинктов. По его представлениям моральность предопределена врожденными инстинктами. «Правильно то, что естественно», — говорит он. Это ведет к парадоксальному выводу: если вера в Бога естественна, то она верна, независимо от того, есть Бог или его нет. Впрочем, сам Уилсон нарушил собственный принцип инстинктивной предопределенности человеческой морали и из набожного человека в молодости превратился в агностика. Даже человек, верящий в

детерминизм, легко может избежать детерминизма в своей жизни, когда ему это удобно. Как же разрешить этот парадокс? Если наше поведение не случайно, то оно закономерно, т.е. чем-то предопределено, а значит не свободно. Но каждый день мы доказываем свою свободу выбора в очень важных и рутинных ежедневных поступках. Чарльз Дарвин описывал свободу воли как заблуждение, вызванное нашей неспособностью проанализировать источники собственных мотивов (Wright R. 1994. *The moral animal*. Pantheon, New York). Современные дарвинисты, такие, как Роберт Трайверс (Robert Trivers), даже пытались объяснить, как это заблуждение возникло в ходе эволюции. Пинкер (Pinker) называл свободу воли «идеализацией человеческого бытия, без которого невозможна игра в этику». Писательница Рита Картер (Rita Carter) назвала свободу выбора иллюзорным побочным продуктом мышления. Философ Тони Ингрэм (Tony Ingram) говорил, что свобода воли — это что-то, что мы подразумеваем у других по отношению к нам, от нежелания мотора лодки заводиться до непослушания наших детей, наделенных нашими же генами.

Мне кажется, что сейчас мы подошли намного ближе к разрешению парадокса свободы выбора и детерминизма поведения человека. Вспомните, как при рассмотрении хромосомы 10 я описывал ответ организма на стресс как реализацию генов в ответ на определенные сигналы из окружающей среды. Гены могут влиять на поведение, но, выбирая то или иное поведение, человек влияет на свои гены. Цепь событий замкнулась. В системах с циклической взаимосвязью простая цепочка взаимосвязанных событий может привести к непредвиденному результату.

Великий французский математик и последователь Ньютона Пьер-Симон де Лаплас (Pierre-Simon de LaPlace) как-то сказал, что если бы ему были известны положение и скорость всех молекул во Вселенной, он бы мог предсказывать будущее. Хотя он подозревал, что будущее все равно будет скрыто от него, понять, почему это происходит, не мог.

Можно было бы предположить, что ответ лежит на субатомном уровне квантовой механики, где свойства и отношения частиц вероятностны и мир не напоминает систему ньютоновских бильярдных шариков. Но такой ответ мало что нам дает, поскольку мы существуем не в субатомном мире, а в мире ньютоновской механики. Очень трудно предположить, что наша воля каким-то образом может быть связана с принципами неопределенности Гейзенберга. Мое решение написать эту главу совсем не напоминало игру в кости. Да и вообще, свободный выбор очень слабо напоминает случайность. Как раз наоборот, это закономерное решение, принятое нами на основе определенных фактов (Silver B. 1998. *The ascent of science*. Oxford University Press, Oxford).

Лаплас нашел бы ответ на свой вопрос, если бы знал теорию хаоса. В отличие от квантовой физики в основе данной теории положена не случайность.

Хаотическая система определяется математиками как детерминистическая, а не случайная. И, в то же время, теория предполагает, что даже если вам известны параметры всех элементов системы, вам не удастся однозначно предсказать ход ее развития из-за того, что элементы сложным образом взаимодействуют друг с другом и постоянно меняют свои параметры. Даже системы с незначительным числом элементов могут вести себя хаотично, если в них реализован принцип *рефлексивности*— одно событие устанавливает стартовые условия для целого каскада других событий, в результате чего одно незначительное событие может иметь глобальные последствия. Примерами хаотических систем могут быть динамика изменения котировок акций на бирже, долгосрочный прогноз погоды и фрактальная геометрия береговой линии. Во всех этих примерах общая динамика процесса вполне прогнозируема, но никогда невозможно рассчитать отдельные нюансы и краткосрочные события. Мы с уверенностью можем сказать, что зимой будет холоднее, чем летом, но каждый год люди гадают, будет ли снег на Рождество.

Поведение человека также является хаотичной системой. Стресс может изменить экспрессию определенных генов, которые повлияют на поведение человека, что в свою очередь изменит экспрессию тех же и некоторых других генов. И так по цепочке круг за кругом. Таким образом, поведение человека непредсказуемо в краткосрочной перспективе, но строго предопределено на продолжительном временном участке. Человек может решить не есть целый день. Ничего страшного не произойдет, если денек поголодать. Но с высокой долей уверенности можно предположить, что в течение недели любой случайно взятый человек принимал пищу. При этом время приема пищи трудно предсказать, так как оно зависит от множества причин: привычки (во многом диктуемой генами); погоды (индивидуальное хаотическое воздействие множества погодных факторов); событий, которые отвлекли человека от еды (важные собрания, встречи, неприятные известия и другие непредсказуемые факторы). Наложение врожденных предпочтений на внешние условия делает поведение человека непредсказуемым, но вполне объяснимым и предопределенным, если взять к рассмотрению отдельный поступок. Где-то между этой непредсказуемостью и предопределенностью лежит свобода выбора.

Нам никогда не избавиться от детерминизма, присутствующего в той или иной мере во всех наших решениях, но мы можем различить «хороший» детерминизм, идущий от нас, от насильственного «плохого» детерминизма, диктуемого против нашей воли. Профессор Шин Шимойо (Shin Shimojo) из Калифорнийского института технологий, когда я обсуждал с ним этот вопрос, предложил мне провести простой эксперимент. Для этого нужно вживить в мозг человека электроды в области передней опоясывающей извилины, где формируются команды «произвольных» движений. Подача импульса приведет к тому, что испытуемый поднимет руку или сделает какое-нибудь другое движение, причем ему будет казаться, что все эти движения делаются

произвольно без какого-либо принуждения. На вопрос, зачем испытуемый выполнил то или иное действие, он ответит, что просто так захотел. (Надо сознаться, что я не рискнул поучаствовать в подобном эксперименте, поэтому принимаю на веру слова профессора.) Этот эксперимент совершенно не отрицает свободы выбора, поскольку наш выбор также диктуется обстоятельствами, как в данном примере — электрическим импульсом. Наш выбор настолько свободен, насколько мы не ощущаем чужого влияния.

Философ А. Дж. Айер (A. J. Ayer) определил свободу выбора следующим образом (Ayer A. J. 1954. *Philosophical essays*. Macmillan, London): «Если я страдаю маниакальным неврозом и хожу по комнате кругами вопреки своему желанию, или если я так поступаю по принуждению, значит мои поступки не свободны. Но если по комнате я хожу прямо сейчас, то это мой свободный выбор, причем то, что у моего поступка могут быть свои скрытые причины, совершенно не отменяет свободы моей воли».

Психолог Линдон Иве (Lyndon Eaves), изучавший близнецов, сделал следующий комментарий по этому поводу (цитата из Wright L. 1997. *Twins: genes, environment and mystery of identity*. Weidenfeld and Nicolson, London): «Свобода состоит в способности переступить через препятствия окружающей среды. Это свойство возникло и развилось у нас в результате естественного отбора, поскольку оно предоставляет очевидные адаптивные преимущества... Стимулы для преодоления барьеров могут поступать как из внешней среды, так и от наших генов».

Свобода для человека заключается в реализации своего внутреннего детерминизма, а несвобода — в реализации детерминизма социума и окружающей среды, довлеющего над личными интересами. Внутренний и внешний детерминизм может быть одной и той же природы, важно лишь, откуда он исходит. Антипатия людей к клонированию человека во многом происходит из страха, что нечто, принадлежащее только нам, может использоваться и подчиняться чужой воле. Страх перед генетическим детерминизмом также происходит из-за угрозы потери контроля над собственной волей. Эгоистичные гены уже представляются не частью нашего организма, а чем-то внешним. Хотя в действительности именно из наших генов проистекает свобода воли. Безусловно, это не один ген. (Как я уже говорил, первые абзацы данной главы о гене *HFW* были моей фантазией.) Наша человеческая природа со всей ее гибкостью и волей определяется многими генами, благодаря чему невозможно найти людей с двумя одинаковыми характерами. Все мы уникальны, как и уникален геном каждого человека.

Серия: Открытия, которые потрясли мир
Издательство: Эксмо, 2010 г.
Твердый переплет, 432 стр.
ISBN 978-5-699-34865-7, 0-06-093290-2
Тираж: 3000 экз.
Формат: 60х90/16 (~145х217 мм)
Переводчик: Олег Рева