

Часть I
В переводе
с викторианского

Глава 1

Дарвинизм на трех китах

В наше время первое знакомство с теорией Дарвина для большинства людей начинается в школе. И начинается оно с тех самых понятий, в которых когда-то изложил эту теорию сам ее создатель: “изменчивость”, “наследственность”, “естественный отбор”. Сегодня, как много десятилетий назад, школьные учителя отчаянно пытаются втолковать своим подопечным разницу между определенной и неопределенной изменчивостью — хотя со времен выхода “Происхождения видов” прошло полтора века и такие расплывчатые понятия, как “неопределенная изменчивость”, практически не используются в научном обиходе. Да что там ученые — сегодня любой школьник, даже не слишком увлекающийся биологией, знает, что наследственность — это гены, а изменения генов — это мутации. Правда, на вопрос, что означают эти слова, ответит уже не всякий.

Ну вот давайте и начнем с выяснения того, что сегодня знает наука об этих явлениях. И первым делом поговорим о том, что такое ген.

Атомы наследственности

Все мы со школьных времен помним хрестоматийную историю о том, как скромный августинский монах из провинциального города Брюнна в Австрийской империи (ныне Брно в Чехии)

разгадал загадку наследственности, не поддававшуюся самым выдающимся и знаменитым умам того времени. Поэтому не будем сейчас останавливаться подробно на этом поучительном сюжете. Отметим лишь одно: ни сам Грегор Мендель, ни ученые, повторившие спустя треть века его открытия и создавшие на их основе классическую генетику, ничего не знали о материальной стороне изучаемых ими генов: из чего они состоят, как устроены, как работают и как обеспечивают формирование наследуемых признаков. Некоторые весьма уважаемые биологи совершенно серьезно рассматривали даже гипотезу, что гены суть вообще не материальные объекты, а некие “чистые формы” вроде геометрических фигур и тел — круга, треугольника, куба и т. п.

При этом, как ни странно, ученые того времени знали о генах не так уж мало. Им было известно, что каждый конкретный ген может существовать в нескольких вариантах, или версиях, — аллелях. Что в организме каждый ген представлен двумя экземплярами — одним от папы, другим от мамы. Таким образом, одна особь не может иметь более двух разных аллелей одного гена — хотя всего их могут существовать десятки. При половом размножении особь передаст каждому из своих потомков только по одному аллелю каждого гена, причем если они разные, то какой достанется данному конкретному потомку — дело чистого случая. Если в организме встречаются два разных аллеля одного гена, то обычно один из них внешне не проявляется, но при этом не исчезает, не изменяется и может быть передан последующим поколениям. И самое главное — гены не смешиваются и не делятся на части, каждый из них наследуется по принципу “всё или ничего”, то есть дискретно. Выражаясь современным языком, можно сказать, что наследственная информация существует и передается от родителей к потомкам только в цифровой записи¹.

¹ В 2008 году петербургский математик Сергей Вакуленко доказал теорему, утверждающую, что иным (аналоговым) образом наследственная информация и не может быть записана. Если опустить математические подробности, смысл доказательства — в том, что у аналоговой записи нет порога ин-

Все это было известно уже Менделю, хотя он и не пользовался термином “ген”. Но лишь почти через сто лет после его работы наука наконец-то выяснила материальную природу гена. Оказалось, что ген — это участок молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Длинные двойные цепочки этого полимера обладают замечательным свойством: каждая из них может служить матрицей для воссоздания второй (подобно тому, как с ключа можно сделать слепок, со слепка — новый ключ и т. д.). Это обеспечивается уникальной последовательностью азотистых оснований, которыми эти цепочки соединяются друг с другом. И эта же последовательность с помощью довольно сложного молекулярного механизма определяет последовательность аминокислот — молекулярных “кирпичиков”, из которых строятся белки.

Таким образом, **ген** — это участок молекулы ДНК, кодирующий тот или иной белок. Работа этого белка в организме и формирует то, что мы называем наследственным признаком. Например, красные цветы красны потому, что в организме растения работает белок-фермент, производящий красный пигмент. А у растений с белыми цветами этот фермент отсутствует или неактивен из-за “опечатки” в соответствующем участке ДНК.

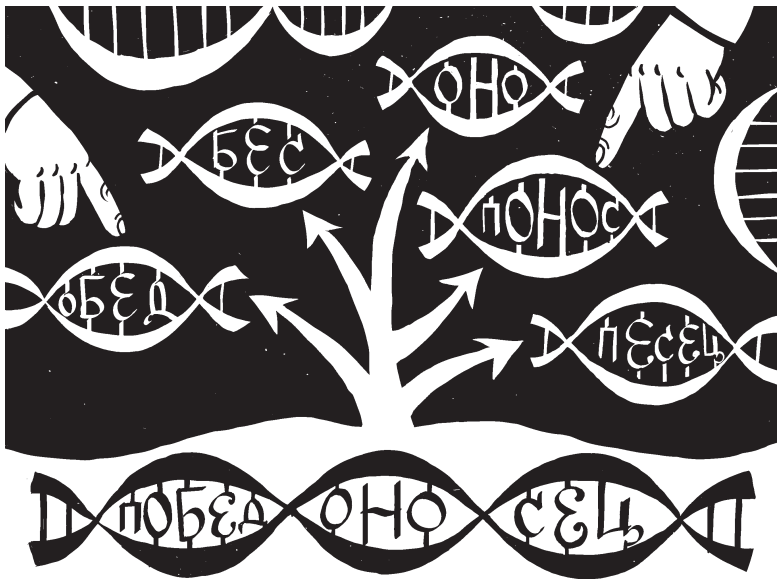
Впрочем, довольно скоро выяснилось, что все не так просто. Вот, скажем, клетки нашей кожи производят белок кератин. Для этого у них есть соответствующий ген. Он есть и во всех прочих клетках нашего организма, но ни нейроны, ни лимфоциты, ни клетки слюнных желез кератина не производят. Да и клетки кожи могут менять объемы его производства: те участки, которые постоянно обо что-то трутся, производят

тенсивности внешнего воздействия: любое сколь угодно слабое воздействие на такую запись (тепловое движение молекул, колебания любого физического поля и т. д.) неизбежно будет как-то ее изменять. С таким потоком “мутаций” не может справиться никакой естественный отбор: запись быстро разрушится или, по крайней мере, утратит всякую идентичность.

Биологи давно догадывались, что для наследственной информации альтернативы дискретной записи нет. Но теперь это уже не догадка, а доказанное утверждение. Нельзя также не заметить, что соображения, лежащие в основе “теоремы Вакуленко”, совершенно аналогичны тем, по которым в 1900 году Макс Планк ввел в физику понятие кванта.

кератина больше (так возникают мозоли). Оказалось, что помимо кодирующих участков в ДНК есть и другие — включающие-выключающие ген и регулирующие интенсивность его работы. Ученые договорились было считать, что ген — это кодирующий участок плюс его “выключатели”. Однако выяснилось, что один регуляторный участок (**энхансер**) может управлять сразу несколькими кодирующими.

Мало того, большинство генов оказалось гораздо длиннее, чем нужно для кодирования последовательности аминокислот в их белках. Когда с такого гена снята “рабочая копия” (матричная рибонуклеиновая кислота, мРНК), специальные ферменты вырезают из нее лишние куски, и только после этого она идет в работу. Причем “лишними” могут в одном случае оказаться одни куски, а в другом — другие. В результате с одного участка ДНК считываются несколько довольно разных белков — как если бы там было закодировано, скажем, *победоносец*, а после вмешательства ферментов получались бы то *обед*, то *понос*, то *донос*, то *бес*, то *песец*...



На самом деле это сравнение не вполне точно: “победоносец” — слово хоть и не очень естественное, но вполне осмысленное и понятное. А та молекула РНК, которая считана с гена, выглядит совершенно бессмысленной последовательностью “букв”, из которой только после “редактирования” ферментами (ученые называют этот процесс сплайсингом) можно получить осмысленные “слова”.

Это скорее напоминает эффект ключа-графарета, знакомого всем по титрам культового советского фильма “Приключения Шерлока Холмса и доктора Ватсона”. Помните? Весь экран заполнен стилизованными буквами, не складывающимися ни в какие слова. Но вот невидимая рука накладывает на этот буквенный хаос черный лист с прорезями в определенных местах — и в этих прорезях появляется надпись: “Шерлок Холмс — Василий Ливанов”.

Примерно так и работает сплайсинг — с той только разницей, что выполняющие его ферменты-“редакторы” имеют дело не с двумерным буквенным полем, а с линейной последовательностью “букв” — нуклеотидов. Зачем и почему почти вся наша наследственность устроена подобным “криптографическим” образом — вопрос, конечно, интересный, но мы его сейчас обсуждать не будем. (Скажем лишь, что дело тут, вероятно, не в шифровании, а в возможности компактно закодировать несколько вариантов одного и того же инструментал-белка — что-то вроде отвертки или дрели с разными насадками.) Нам сейчас важно другое: тот участок ДНК, который таким образом кодирует целый набор разных белков, — это один ген? Или несколько разных?

Однако при любом толковании понятия “ген” для него остаются в силе те свойства, о которых мы говорили выше: дискретность, вариативность, случайное распределение и независимое наследование, двойной набор в каждом организме¹.

1 Последнее справедливо не для всех живых существ. Например, все прокариоты (не имеющие клеточного ядра и других внутриклеточных мембранных структур организмы, к которым относятся бактерии и археи) содержат одинарный набор генов. Ряд других организмов (многие грибы, простейшие

И еще одно качество, о котором не знал ни Мендель, ни создатели классической генетики: как отдельный ген, так и любая их совокупность (хромосома, геном) представляет собой не что иное, как *текст*. И понимать это нужно не метафорически, а буквально: ген обладает всеми общими свойствами привычных нам текстов, и к нему приложимы все известные методы работы с ними. А то, что буквами в этом тексте служат мономеры нуклеиновых кислот — нуклеотиды, — ничего принципиально не меняет: человеческая культура знавала и более странные алфавиты.

Ошибки, которые делают нас

О том, что ген может изменяться, сегодня знают все. Слова “мутация” и “мутант” прочно вошли в разговорный язык — решительно изменив при этом свой первоначальный смысл¹ (как это часто случается с научными терминами, попадающими в обиходную речь). Согласно широко распространенным представлениям, мутации появляются сразу у множества особей, резко противопоставляют их особям нормальным и всегда вредны и опасны — либо для своих носителей, либо для всех остальных. Мутантом же сейчас именуют любое существо с уродливой или просто необычной внешностью — будь то безглазая рыбка, пятироговая коза или абсолютно нормальный, но никогда ранее не виденный вашим собеседником черный слизень.

Кроме того, почти все при слове “мутация” первым делом вспоминают об ионизирующем излучении — урановых рудах, атомных реакторах, рентгеновских установках и озоно-

и т. д.) имеют сложный жизненный цикл, значительную часть которого проводят в гаплоидном состоянии, т. е. с одинарным набором генов; у мхов гаплоидная фаза занимает почти весь жизненный цикл. Кроме того, этому правилу не подчиняются гены, находящиеся в половых хромосомах (так, у млекопитающих, в том числе и у нас, гены, расположенные в X-хромосоме, у самок присутствуют в двух экземплярах, а у самцов — в одном). Известны и другие исключения из этого правила.

¹ Можно сказать, что сами эти слова претерпели *мутацию* — ведь латинское слово *mutatio* означает всего лишь “изменение”.

вых дырах, о Чернобыле и Хиросиме. О химических мутагенах помнят гораздо реже — хотя встреча с ними для человека, не имеющего дела по работе с изотопами и рентгеновскими установками, гораздо вероятнее, чем с радиацией. А вопрос о том, могут ли мутации происходить сами по себе, без радиации и мутагенов, поначалу вызывает замешательство — с чего бы это им тогда происходить?

Любителям анекдотов про чернобыльских мутантов будет, вероятно, интересно узнать, что специальные генетико-популяционные исследования полевков, обитающих в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС (и даже конкретно в местах массового выпадения радионуклидов), не выявили сколько-нибудь заметного повышения у них частоты мутаций по сравнению с популяциями тех же видов из районов, не затронутых катастрофой. С этим согласуются и данные японских генетиков, обследовавших детей хибакуся (так в Японии называют тех, кто пережил атомную бомбардировку): частота *новых* мутаций у них оказалась не выше, чем у других японцев, родившихся в те же годы.

В той же Чернобыльской зоне на многих сильно загрязненных радионуклидами участках выросли целые рощи уродливых сосен — низкорослых, со странно укороченными ветками. Казалось бы, вот они — мутанты. Но когда “чернобыльские бонсаи” дали семена, ученые высеяли их на делянку с нормальным радиационным фоном. И из семян “мутантов” выросли обычные молодые сосенки. Уродство деревьев-родителей оказалось не мутацией, а **морфозом**: радиация грубо нарушила у них процессы индивидуального развития и формирования, но практически никак не повлияла на их гены.

Откуда же взялось всеобщее убеждение в том, что радиация — главная и чуть ли не единственная причина мутаций? Косвенно виноват в этом замечательный американский генетик Герман Мёллер. Именно он в 1927 году впервые в мире показал возможность искусственного мутагенеза, используя для этого рентгеновские лучи. Объектом в этих опытах служило любимейшее существо генетиков того времени — плодо-

вая мушка дрозофила. Именно из-за ее необычайной популярности у коллег Мёллер ее и выбрал: генетику дрозофилы к тому времени уже неплохо изучили, и можно было воспользоваться уже выведенными **чистыми линиями** (группами организмов, внутри которых отсутствует генетическое разнообразие по одному, нескольким или вообще всем признакам), в которых гораздо легче выявлять вновь возникшие мутации. Впоследствии мутагенное действие всех разновидностей ионизирующего излучения подтвердили на дрожжах и других представителях царства грибов, на бактериях и иных организмах, а также на культурах клеток.

Почему же тогда этот эффект не обнаруживается у полевок, сосен и людей? Во-первых, разные виды излучения обладают разной проникающей способностью. Мёллер использовал рентгеновские лучи, хорошо проникающие даже сквозь значительную толщину биологических тканей¹. К тому же у дрозофил толщина всех тканей, отделяющих половые клетки от внешней среды, составляет доли миллиметра, и рентгеновские кванты проникают к ним практически беспрепятственно. Тем более это справедливо для микроорганизмов и клеточных культур, где между лучом и клеткой-мишенью нет вообще никаких экранов.

Примерно такой же проникающей способностью обладает гамма-излучение, сходное по природе с рентгеновским: и то и другое представляет собой поток высокоэнергетических электромагнитных волн, только у гамма-лучей энергия (а значит, и разрушительное действие) каждого кванта еще выше. А вот у других видов радиации проникающая способность гораздо ниже. Альфа-частицы (ядра гелия) даже в воздухе летят недалеко, в плотных же средах (в том числе в живых тканях) их проникающая способность измеряется микронами. Бета-частицы (электроны, образовавшиеся в ходе ядерных реакций)

¹ Именно это дает возможность применять рентгеновские лучи в медицине для исследования внутренних органов и тканей. Но по этой же причине во многих случаях приходится вводить в исследуемую структуру рентгеноконтрастное вещество (например, сульфат бария), без которого она просто невидима.

проникают в живую ткань на несколько миллиметров¹. Оба типа частиц полностью поглощаются одеждой. Даже нейтроны, слабо взаимодействующие с веществом из-за своей электрической нейтральности, в тканях пробегают лишь сантиметры.

Таким образом, в природных условиях реальный шанс подействовать непосредственно на половые клетки организмов размером хотя бы с полевку имеет только гамма-излучение (рентгеновские лучи в земных условиях существуют только в сконструированных человеком аппаратах). Это излучение возникает лишь в ходе ядерных реакций. В местах обитания живых организмов такой реакцией может быть только распад того или иного радионуклида — практически всегда сопровождающийся испусканием альфа- или бета-частиц или/и осколков ядер. Поскольку разрушительное действие всех этих видов излучения на незащищенные ткани гораздо сильнее, чем у гамма-лучей², организм, попавший под такой “обстрел из всех калибров” (будь то при ядерном взрыве, выбросе на АЭС или естественном выносе на поверхность пород, содержащих радиоактивные элементы), скорее всего, погибнет от рака кожи или даже лучевой болезни раньше, чем его половые клетки получат дозу гамма-лучей, достаточную для существенного повышения числа мутаций в них. Этим, вероятно, и объясняется парадоксальная невосприимчивость геномов разнообразных (но достаточно крупных) организмов к радиационному воздействию.

В отличие от радиации, химические мутагены способны проникать в сколь угодно глубоко лежащие ткани организма любого размера. Но в реальности подавляющее большинство

- 1 Тем не менее альфа- и бета-частицы могут поражать и внутренние ткани человека — при вдыхании или проглатывании радионуклидов, испускающих эти частицы при распаде. Однако даже в таком случае они вряд ли смогут повредить половые клетки.
- 2 Как проникающая способность излучения, так и его разрушительное действие определяются интенсивностью его взаимодействия с веществом ткани. Чем сильнее это взаимодействие (зависящее прежде всего от энергии частиц, а также от наличия у них заряда и от некоторых других свойств), тем выше повреждающее действие каждой частицы — но тем ниже проникающая способность данного вида излучения.

происходящих в природе мутаций не имеют никакого отношения ни к радиации, ни к химии и представляют собой... самые обычные опечатки. Вспомним: каждая клетка несет в себе весь геном — полный набор генов данного организма. Перед делением этот набор должен быть скопирован, чтобы обе дочерние клетки получили по одному экземпляру. Копировальный аппарат клетки обеспечивает такую надежность копирования, о которой мы со всеми нашими средствами технического контроля до сих пор можем только мечтать, — он делает в среднем одну ошибку на десятки или даже сотни миллионов копируемых знаков¹. Такая точность, поразительная сама по себе, выглядит просто невысказанной, если вспомнить, что речь идет о механизме *квантовом*: значащие части “букв” нуклеотидного кода — азотистые основания — состоят всего из 12–16 атомов. Взаимодействие объектов такого размера подчиняется законам квантовой механики — что, в частности, означает, что оно всегда вероятно и его результат никогда не может быть предопределен однозначно. Тем не менее живым организмам удалось свести долю “нештатных” исходов взаимодействия до неправдоподобно малых величин. Но поскольку, например, наш собственный геном содержит 3,2 миллиарда знаков-нуклеотидов, при каждом делении любой из наших клеток неизбежно возникает сколько-то “опечаток” — мутаций². А поскольку формирование половых клеток тоже включает в себя неодно-

- 1 Такой надежностью обладает система копирования ДНК у *эукариот* (организмов, обладающих клеточным ядром и другими сложными внутриклеточными структурами) благодаря комплексам репарации — своеобразным ферментам-корректорам, контролирующим соответствие копии оригиналу. У бактерий системы копирования и репарации не столь совершенны, поэтому частота ошибок у них выше примерно в 100 раз, а в стрессовых условиях увеличивается еще больше (см. подробнее главу 10).
- 2 Строго говоря, и радиация, и химические мутагены тоже действуют почти исключительно на *активно делящиеся* клетки, поскольку вызвать включение “не того” нуклеотида при копировании намного легче, чем заменить или изменить нуклеотид в туго скрученной, защищенной белковыми молекулами ДНК неделящейся клетки. Но нам важно, что мутации могут происходить и спонтанно, без влияния каких-либо повреждающих агентов — и подавляющее большинство природных мутаций имеет именно такую природу.

кратное деление¹, то каждый из нас при зачатии гарантированно получает добрую сотню мутаций — опечаток, которых не было ни у мамы, ни у папы. Так что не нам испуганно вздрагивать при слове “мутант” — мы все мутанты. Буквально все до единого².

На этом месте читатель, представляющий себе мутации и мутантов по фантастическим ужастикам, нервно начнет осматривать себя: нет ли у него чешуи, копыт, глаз на стебельках, не набухает ли под кожей зачаток третьей руки или второй головы? Не торопитесь пугаться: около 90 % всего объема нашего генома составляют некодирующие участки ДНК, и подавляющее большинство ваших мутаций приходится на них. Из оставшегося десятка немалая доля — это *синонимичные* замены³, которые в принципе не могут никак проявиться. Наконец, в любом белке большинство аминокислот не так уж важны для его функции: их замена так же мало затрудняет его работу, как написание “сковородка” или “виноград” — понимание нами смысла неправильно написанного слова.

- 1 Причем у мужских и женских половых клеток число этих делений сильно различается: ведь сперматозоиды порождаются сперматогенным эпителием в течение всей жизни мужчины, в то время как все яйцеклетки закладываются в организме женщины еще во внутриутробном периоде. Помимо всего прочего это объясняет, почему вероятность некоторых генетических (или сильно зависящих от генов) заболеваний у детей зависит от возраста отца — но не от возраста матери.
- 2 Подробнее о мутациях человека можно прочесть в прекрасной книге Армана Мари Леруа “Мутанты” (см. список литературы).
- 3 Как известно, каждая аминокислота в белке кодируется **триплетом** — последовательностью из трех нуклеотидов в соответствующем участке ДНК. Однако аминокислот всего 20, а возможных триплетов — $4 \times 4 \times 4 = 64$ (в действительности — 61, так как три триплета используются как знаки останки синтеза). Таким образом, каждой аминокислоте соответствуют несколько триплетов, и если в результате мутации один триплет превратится в другой, но кодирующий ту же аминокислоту, это никак не скажется на кодируемом белке. (Например, если в триплете ЦЦЦ, кодирующем аминокислоту глицин, последний цитозин заменить на любой другой нуклеотид, получившийся триплет все равно будет кодировать глицин.) Такие мутации называются **синонимичными**.