

НИК ЛЭЙН

.....

ЭНЕРГИЯ, СЕКС САМОУБИЙСТВО

.....

МИТОХОНДРИИ
И СМЫСЛ ЖИЗНИ



Испокон веков люди обращали взоры к звездам и размышляли, почему мы здесь и одни ли мы во Вселенной. Нам свойственно задумываться о том, почему существуют растения и животные, откуда мы пришли, кто были наши предки и что ждет нас впереди. Пусть ответ на главный вопрос жизни, Вселенной и вообще всего не 42, как утверждал когда-то Дуглас Адамс, но он не менее краток и загадочен — митохондрии. Они показывают нам, как возникла жизнь на нашей планете. Они объясняют, почему бактерии так долго царили на ней и почему эволюция, скорее всего, не поднялась выше уровня бактериальной слизи нигде во Вселенной. Они позволяют понять, как возникли первые сложные клетки и как земная жизнь взошла по лестнице восходящей сложности к вершинам славы. Они показывают нам, почему возникли теплокровные существа, стряхнувшие оковы окружающей среды; почему существуют мужчины и женщины, почему мы влюбляемся и заводим детей. Они говорят нам, почему наши дни в этом мире сочтены, почему мы стареем и умираем. Они могут подсказать нам лучший способ провести закатные годы жизни, избежав старости как обузы и проклятия. Может быть, митохондрии и не объясняют смысл жизни, но, по крайней мере, показывают, что она собой представляет. А разве можно понять смысл жизни, не зная, как она устроена?

16+

-
- [Ник Лэйн](#)
 - [Благодарности](#)
 - [Введение](#)
 - [Часть 1](#)
 -
 - [1. Эволюционная пропасть](#)
 -
 - [Различия между бактериями и эукариотами](#)
 - [Много шкафов и один скелет](#)
 - [Неторная дорога: от бактерий до эукариот](#)
 - [2. В поисках предка](#)
 -
 - [Археи — недостающее звено?](#)
 - [Archezoa — эукариоты без митохондрий](#)
 - [Паломничество эукариота](#)
 - [Парадигма обращается вспять](#)
 - [3. Водородная гипотеза](#)
 -
 - [Как раб привычки стал мировым лидером](#)
 - [Случайность и необходимость](#)
 - [Часть 2](#)
 -
 - [4. Смысл дыхания](#)
 -

- [«Цитохроматизм»](#)
- [Дыхательная цепь](#)
- [АТФ — универсальная энергетическая валюта](#)
- [Неуловимая тильда](#)
- [5. Энергия протонов](#)
 -
 - [Объяснительная сила протон-движущей силы](#)
 - [Глубокий смысл дыхания](#)
- [6. Происхождение жизни](#)
 -
 - [Первая клетка](#)
 - [Цельнометаллическая оболочка](#)
 - [Сама жизнь](#)
- [Часть 3](#)
 -
 - [7. Почему бактерии устроены просто](#)
 -
 - [Потеря генов как эволюционная траектория](#)
 - [Баланс между потерей и приобретением генов у бактерий](#)
 - [Геометрический камень преткновения](#)
 - [Как прожить без клеточной стенки](#)
 - [Почему инсайдерские сделки приносят доход](#)
 - [8. Почему митохондрии — это ключ к сложности](#)
 -
 - [Происхождение ядра](#)
 - [Почему у митохондрии вообще остались гены?](#)
 - [Одного ядра недостаточно](#)
 - [О важности равновесия](#)
 - [Зачем митохондриям гены](#)
 - [Преграды на пути к сложности у бактерий](#)
- [Часть 4](#)
 -
 - [9. Степенная зависимость в биологии](#)
 -
 - [Фрактальное древо жизни](#)
 - [Потребности распределения или распределение по потребностям?](#)
 - [Универсальная константа под вопросом](#)
 - [Пределы сетевых ограничений](#)
 - [Просите больше](#)
 - [Источники и составные части метаболизма](#)
 - [10. Теплокровная революция](#)
 -
 - [Как дорасти до сложности](#)
 - [Утечка протонов](#)
 - [Первые шаги вверх по лестнице](#)

- [Часть 5](#)
 -
 - [11. Конфликт в теле](#)
 -
 - [Хроника предсказанной смерти](#)
 - [Палачи](#)
 - [Митохондрии — ангелы смерти](#)
 - [Битва жизни и смерти](#)
 - [Войны паразитов?](#)
 - [12. Основы индивидуума](#)
 -
 - [Секс и смерть](#)
 - [Свободные радикалы подают сигнал](#)
 - [Первые шаги к индивидууму](#)
- [Часть 6](#)
 -
 - [13. Асимметрия пола](#)
 -
 - [Материнское наследование](#)
 - [Эгоистичное соперничество](#)
 - [14. Предыстория человека и ее связь с проблемой пола](#)
 -
 - [Вниз по материнской линии](#)
 - [Митохондриальная рекомбинация](#)
 - [Сверим часы](#)
 - [Митохондриальный отбор](#)
 - [15. Почему существуют два пола](#)
 -
 - [Как просочиться через бутылочное горлышко](#)
- [Часть 7](#)
 -
 - [16. Митохондриальная теория старения](#)
 -
 - [Митохондриальные мутации](#)
 - [Митохондриальные заболевания](#)
 - [Парадоксальная связь между митохондриальными мутациями и старением](#)
 - [17. Крах саморегулирующейся машины](#)
 -
 - [Ретроградная регуляция](#)
 - [Болезнь и смерть](#)
 - [18. Лекарство от старости](#)
- [Эпилог](#)
- [Глоссарий](#)
- [notes](#)
 - [1](#)

- [2](#)
- [3](#)
- [4](#)
- [5](#)
- [6](#)
- [7](#)
- [8](#)
- [9](#)
- [10](#)
- [11](#)
- [12](#)
- [13](#)
- [14](#)
- [15](#)
- [16](#)
- [17](#)
- [18](#)
- [19](#)
- [20](#)
- [21](#)
- [22](#)
- [23](#)
- [24](#)
- [25](#)
- [26](#)
- [27](#)
- [28](#)
- [29](#)
- [30](#)
- [31](#)
- [32](#)
- [33](#)
- [34](#)
- [35](#)
- [36](#)
- [37](#)
- [38](#)
- [39](#)
- [40](#)
- [41](#)
- [42](#)
- [43](#)
- [44](#)
- [45](#)
- [46](#)

- [47](#)
 - [48](#)
 - [49](#)
 - [50](#)
 - [51](#)
 - [52](#)
 - [53](#)
 - [54](#)
 - [55](#)
 - [56](#)
 - [57](#)
 - [58](#)
 - [59](#)
 - [60](#)
 - [61](#)
 - [62](#)
 - [63](#)
 - [64](#)
 - [65](#)
 - [66](#)
 - [67](#)
 - [68](#)
 - [69](#)
 - [70](#)
 - [71](#)
 - [72](#)
 - [73](#)
 - [74](#)
-

Ник Лэйн
Энергия, секс, самоубийство
Митохондрии и смысл жизни

Посвящается Ане и Энеко, родившемуся как раз на шестой части книги

Благодарности

Когда пишешь книгу, иногда чувствуешь себя одиноким путником, бредущим в бесконечность, но большую часть пути я не был одинок. Мне помогали самые разные люди — от лично не знакомых мне ученых, отвечавших на мои электронные письма, до друзей и родственников, которые вычитывали отдельные главы (или всю книгу целиком) или поддерживали меня в трудные минуты.

Кроме того, несколько специалистов взяли на себя труд внимательно прочитать отдельные главы и подробно откомментировать текст. Я особенно обязан трем людям, проверившим большие куски рукописи. Их воодушевляющий отклик помог мне справиться с самым сложным периодом написания книги. Билл Мартин, профессор кафедры ботаники в Университете имени Генриха Гейне (Дюссельдорф), высказал несколько поразительно глубоких замечаний об эволюции. С его пронизательностью может сравниться только его кипучая энергия: когда обсуждаешь с Биллом научную проблему, кажется, что на тебя на полной скорости движется танк. Надеюсь, мне удалось хотя бы отчасти воздать должное оригинальности его идей. Фрэнк Харольд, почетный профессор кафедры микробиологии в Университете штата Колорадо — ветеран войн эпохи окислительного фосфорилирования. Одним из первых он осознал смысл и значение хемоосмотической теории Питера Митчелла, а его собственные экспериментальные работы, написанные прекрасным языком, хорошо известны среди специалистов. Я не знаю никого, кто лучше бы понимал пространственную организацию клетки и осознавал бы ограниченность чисто генетического подхода к биологии. И наконец, я хочу поблагодарить Джона Хэнкока, доцента кафедры молекулярной биологии Университета Западной Англии (Бристоль). Он обладает удивительно широкими познаниями в самых разных областях биологии, и его замечания часто заставляли меня врасплох. В результате мне нередко приходилось пересматривать свои гипотезы, зато теперь, когда я, надеюсь, удовлетворительно ответил на его критику, я еще больше уверен в том, что митохондрии действительно имеют непосредственное отношение к смыслу жизни.

Некоторые другие ученые по моей просьбе прочитали главы, посвященные темам их исследований. Еще раз поблагодарить всех — моя приятная обязанность. Когда пишешь о столь разных областях знания, трудно быть уверенным в том, что уловил все тонкости какой-нибудь важной подробности, и если бы не их великодушные ответы на мои электронные письма, меня все еще грызли бы сомнения. Теперь же надеюсь, что вопросы, оставшиеся в этой книге без ответа, свидетельствуют не столько о моем невежестве, сколько о том, что ответа на них еще нет. Именно такие вопросы и подстегивают любопытство ученых. Итак, я хочу поблагодарить следующих людей: Джон Аллен, профессор кафедры биохимии колледжа королевы Мэри Лондонского университета; Густаво Барья, профессор кафедры физиологии животных Мадридского университета Комплутенсе; Альберт Беннетт, профессор кафедры эволюционной физиологии Калифорнийского университета (Ирвайн); доктор Нейл Блэкстоун, доцент кафедры эволюционной биологии в Университете Северного Иллинойса; доктор Мартин Брэнд, сотрудник Центра изучения питания человека при Совете по медицинским исследованиям (Кембридж); доктор Джим Камминс, доцент кафедры анатомии, университет Мердока; Крис Ливер, профессор кафедры растениеводства Оксфордского университета; Готтфрид Шатц, профессор кафедры биохимии Базельского университета; Алоизиус Тиленс, профессор кафедры биохимии Утрехтского университета;

доктор Джон Терни, группа передачи научной информации Имперского колледжа (Лондон); доктор Тибор Веллай, Зоологический институт университета города Фрибурга; Алан Райт, профессор кафедры генетики Центра генетики человека при Совете по медицинским исследованиям (Эдинбургский университет).

Я очень признателен доктору Майклу Роджерсу, ранее работавшему в издательстве «Oxford University Press», который заказал мне эту книгу перед тем, как вышел на пенсию. Я горд тем, что он и впоследствии сохранил к ней живой интерес; опытным взглядом просмотрев первую версию рукописи, он сделал множество исключительно ценных критических замечаний. Должен тут же поблагодарить и Латху Менон, старшего выпускающего редактора «Oxford University Press». Унаследовав эту книгу от Майкла, она подошла к работе над ней со своим вошедшим в легенду энтузиазмом, доскональностью и умением видеть вещи в широком контексте. Я также очень благодарен доктору Майклу Ридли (Оксфорд), автору книги «Демон Менделя», который прочитал всю рукопись целиком и отметил несколько крайне важных моментов. Не знаю никого, кто способен лучше оценить далекие друг от друга аспекты эволюционной биологии, а также никого, кто столь щедро делился бы знаниями. Я польщен тем, что ему было интересно читать мою книгу.

Некоторые главы прочитали также мои друзья и родственники. Благодаря им я смог понять пределы того, что способен стерпеть далекий от науки читатель. В частности, я хотел бы поблагодарить Элисон Джонс, чей искренний энтузиазм и полезные замечания вселяли в меня веру в собственные силы; Майка Картера, который по-дружески прямо сказал мне, что первые версии текста слишком трудны для восприятия (а последующие похвалил за ясность); Пола Эсбери, который прекрасно умеет и рассказывать, и внимательно слушать, особенно во время прогулок на природе; Иана Амброза, всегда готового выслушать и дать совет, особенно за кружкой пива; доктора Джона Эмсли, способного руководить и вдохновлять; профессора Барри Филлера, лучшего в мире коллегу, всегда готового поспорить в лаборатории, в пабе или даже на теннисной площадке; а также моего отца, Тома Лэйна — он прочитал почти всю книгу, не скупясь на похвалы и мягко указывая мне на стилистические огрехи, и это при том, что сам в это время напряженно работал над собственными книгами. Моя мать Джин и мой брат Макс всегда поддерживали меня, как и мои испанские родственники, и я благодарю их всех.

Иллюстрации в начале каждой главы выполнила доктор Ина Шуппе Койштенен, шведская исследовательница, работающая в области биомедицины, и прекрасная акварелистка, специализирующаяся на научных рисунках. Эта серия иллюстраций была заказана специально для данной книги, и каждая картинка связана с темой главы. Мне кажется, рисунки Ины прекрасно отражают загадку микрокосма, а также вносят в книгу оригинальную ноту, и я очень признателен художнице.

Особое спасибо Ане, моей жене. Как и я, она жила этой книгой, а это было временами нелегко. Как надежный спарринг-партнер, она живо реагировала на мои идеи и тут же подбрасывала немало своих. Я уже не говорю о том, что она бесчисленное число раз придиричиво вычитывала рукопись. Ана была последним и самым строгим судьей стиля, смысла и содержания. Нельзя передать, насколько я обязан ей.

Последнее словечко я приберег для Энеко: он и книги несовместимы, разве что ему разрешается их погрызть, и все же он чудо, а то, что я узнал благодаря ему, стоит целой библиотеки.

Введение

Митохондрии — тайные правители мира

Митохондрии — это маленькие клеточные органеллы, которые производят практически всю нашу энергию. Одна клетка содержит в среднем 300–400 митохондрий, то есть во всем человеческом теле их десять миллионов миллиардов. Митохондрии есть фактически во всех сложно устроенных клетках. На вид они похожи на бактерии, и это тот случай, когда внешность не обманчива. Когда-то митохондрии были свободно живущими бактериями, а затем — около двух миллиардов лет назад — приспособились к жизни внутри клеток. Как знак былой независимости, они сохранили фрагмент генома. Непростые отношения между митохондриями и клетками-хозяевами определяют многие аспекты жизни клеток — от производства энергии, полового процесса и размножения до самоубийства, старения и смерти.



Митохондрия — одна из многих «энергетических станций» клеток, которые контролируют нашу жизнь самыми неожиданными способами

Митохондрии — секрет Полишинеля. Так или иначе, о них слышали очень многие. В газетных статьях и некоторых учебниках их называют «энергетическими станциями жизни». Эти миниатюрные генераторы, спрятанные в клетках, производят почти всю нужную нам энергию. В одной клетке могут находиться сотни или тысячи митохондрий, сжигающих органику с помощью кислорода. Они так малы, что в песчинке свободно уместился бы миллиард. С появлением митохондрий жизнь получила мощнейший двигатель, уже

работающий на высоких оборотах и готовый к использованию. Все животные, включая самых малоподвижных, имеют хоть сколько-то митохондрий. Даже неподвижные растения и водоросли используют их как источник дополнительной энергии, добавку к энергии фотосинтеза, которую они получают от своих «солнечных батарей».

Некоторые, наверное, слышали выражение «митохондриальная Ева». Предполагается, что она была праmaterью человечества, последним общим предком всех ныне живущих людей. «Митохондриальная Ева» предположительно жила в Африке (возможно, 170 000 лет назад), и ее также называют «африканской Евой». Мы можем проследить нашу генетическую родословную до митохондриальной Евы, возможно, потому, что у митохондрий есть свой небольшой геном, который обычно передается следующему поколению только через яйцеклетку, а не через сперматозоид. Это означает, что митохондриальные гены выступают в роли фамилии, передаваемой по женской линии, которую, таким образом, можно проследить; так, некоторые семьи возводят свой род по мужской линии к Вильгельму Завоевателю, Ною или пророку Мухаммеду. В последнее время некоторые положения этой теории были оспорены, но в целом она устояла. Конечно, этот метод позволяет не только определить наших предков, но и понять, кто нашим предком не был. Например, анализ митохондриальных генов говорит о том, что неандертальцы все же не скрещивались с *Homo sapiens*, а были вытеснены на окраины Европы, где и вымерли.

Митохондрии также «прославились» своей ролью в судебной медицине. Их часто использовали для идентификации людей, живых или мертвых, и некоторые такие истории имели широкий резонанс. Как и в случае с определением наших предков, метод идентификации основан на том, что у митохондрий есть собственные гены. Подлинность останков Николая Второго, последнего российского императора, была подтверждена путем сравнения его митохондриальных генов с митохондриальными генами его родственников. А в конце Первой мировой войны в Берлине из реки вытащили семнадцатилетнюю девушку, которая утверждала, что она — Анастасия, потерянная дочь Николая Второго. Девушку отправили в лечебницу для душевнобольных. Анализ митохондриальных генов, проведенный после ее смерти в 1984 г., положил конец семидесятилетним спорам, показав, что дочерью Николая Второго она не была.

Если обратиться к недавнему прошлому, то митохондриальный анализ помог опознать обезображенные до неузнаваемости тела людей, погибших в результате теракта 11 сентября 2001 г. при обрушении башен Всемирного торгового центра в Нью-Йорке. Этот же метод позволил отличить «настоящего» Саддама Хусейна от его многочисленных двойников. Одна из причин, по которой митохондриальные гены оказываются столь полезны, — это большое число их копий. Геном каждой митохондрии представлен 5–10 копиями, а в клетке обычно находятся сотни митохондрий, так что общее число их геномов исчисляется тысячами копий. Для сравнения, геном самой клетки представлен всего двумя копиями (которые находятся в «пункте управления» клеткой — ядре). Поэтому почти из любого образца можно получить некоторое, пусть даже минимальное, количество митохондриальных генов. А тот факт, что они общие у ребенка, его матери и всех родственников по материнской линии, дает возможность подтвердить или опровергнуть предполагаемое родство.

Пойдем дальше. Существует так называемая митохондриальная теория старения. Она утверждает, что свободные радикалы — химически активные молекулы, «утекающие» из митохондрий в процессе обычного клеточного дыхания, вызывают старение и многие сопутствующие ему болезни. Проблема в том, что в митохондриях не полностью исключено

«искрообразование». Когда они «сжигают» пищу под воздействием кислорода, образующиеся «искры» свободных радикалов могут повреждать соседние структуры, включая и сами митохондриальные гены, а также более удаленные гены в ядре клетки. Свободные радикалы атакуют гены в наших клетках от 10 000 до 100 000 раз в день — иными словами, ждать от них какого-нибудь подвоха приходится буквально каждую секунду. Большая часть нанесенных повреждений тут же исправляется, но некоторые атаки вызывают необратимые мутации, то есть устойчивые изменения нуклеотидной последовательности гена. С возрастом они накапливаются в организме, и клетки с самыми серьезными повреждениями умирают. Постоянный износ и лежит в основе старения и связанных с ним болезней. С мутациями, появившимися в результате атаки свободных радикалов на митохондриальные гены, также связаны многие тяжелые наследственные заболевания. Эти болезни нередко наследуются странным и непредсказуемым образом, а их тяжесть варьирует из поколения в поколение, но общее правило заключается в том, что все они неумолимо прогрессируют с возрастом. Обычно митохондриальные заболевания затрагивают метаболически активные ткани, такие как мышцы и мозг, и могут приводить к судорогам, двигательным расстройствам, слепоте, глухоте и мышечной дистрофии.

Некоторые слышали о митохондриях в связи с одним из способов лечения бесплодия, по поводу которого велись ожесточенные споры. Суть его в том, что содержащий митохондрии фрагмент ооплазмы из яйцеклетки здоровой женщины-донора переносят в яйцеклетку бесплодной женщины (так называемый перенос, или трансплантация, ооплазмы). Когда информация об этом методе впервые просочилась в СМИ, одна британская газета напечатала статью под броским заголовком: «Младенцы от двух матерей и одного отца». Нельзя сказать, что в этой журналистской шутке нет доли правды. Хотя все «обычные» гены ребенок получает от «настоящей» матери, некоторое количество митохондриальных генов он получает от женщины-донора ооплазмы. Так что, строго говоря, младенцы действительно получили гены от двух разных женщин. Несмотря на то что благодаря этому методу на свет появились более 30 вполне здоровых младенцев, он был впоследствии запрещен в Великобритании и в США как по этическим, так и по практическим соображениям^[1].

Митохондрии даже попали в сериал «Звездные войны» (к вящему негодованию некоторых фанатов) в качестве довольно туманного обоснования знаменитой Силы, которая «да пребудет с тобой». В первых эпизодах предполагалось, что эта сила имеет если не религиозную, то, по крайней мере, духовную природу, однако в четвертом эпизоде ее связали с «мидихлорианами». Мидихлорианы, как популярно объяснял один джедай, — это «микроскопические формы жизни, обитающие во всех живых клетках. Мы живем с ними во взаимовыгодном симбиозе. Без мидихлорианов не было бы жизни, и мы никогда не узнали бы, что такое Сила». И в объяснении, и в самом названии есть прозрачная, намеренная аллюзия на митохондрии. Митохондрии, имеющие бактериальное происхождение, тоже живут внутри наших клеток как симбионты (организмы, находящиеся во взаимовыгодных отношениях с другими организмами). Как и мидихлорианы, митохондрии обладают рядом загадочных, можно сказать, мистических свойств, и даже могут обмениваться информацией, объединяясь в ветвящиеся сети. Идея о бактериальном происхождении митохондрий, которая была предложена Линн Маргулис в 1970-х гг. и воспринималась тогда как очень спорное утверждение, теперь большинством биологов рассматривается как установленный факт.

Перечисленные выше особенности митохондрий знакомы многим по популярным статьям и массовой культуре. Некоторые другие аспекты их существования, прояснившиеся в

последние десять-двадцать лет, менее очевидны для широкой общественности. Главный из них — это апоптоз, или программируемая смерть клеток. Отдельные клетки совершают самоубийство ради всеобщего блага — существования целого организма. Примерно в середине 1990-х гг. исследователи обнаружили, что апоптоз регулируется не ядерными генами, как считалось раньше, а генами митохондрий. Выводы из этого открытия имеют большую медицинскую значимость, так как неспособность клеток к своевременному апоптозу — главная причина рака. Теперь в фокусе исследований в области канцерогенеза находится не ядерный геном, а митохондриальный. Но из этого открытия следуют и гораздо более глубокие выводы. При раке отдельные клетки внезапно начинают бороться за «личную» свободу, сбрасывая оковы своих обязательств перед организмом в целом. Должно быть, такие оковы было трудно наложить на ранних этапах эволюции многоклеточности: с какой стати потенциально свободноживущие клетки должны подписывать собственный смертный приговор ради привилегии жить в большем сообществе клеток, если у них есть альтернатива по-прежнему жить в одиночестве? Не исключено, что без программируемой клеточной смерти никогда не возникли бы связи, объединяющие клетки в сложный многоклеточный организм. А поскольку программируемая смерть клеток зависит от митохондрий, очень может быть, что многоклеточные организмы не могли бы существовать без них. Если это рассуждение покажется вам надуманным, вспомните тот непреложный факт, что митохондрии есть у всех многоклеточных растений и животных.

Еще одна область, при обсуждении которой часто всплывают митохондрии, — это происхождение *эукариотических* клеток, то есть тех сложных клеток, из которых состоят все растения, животные, водоросли и грибы. Слово «эукариотический» происходит от греческих слов, означающих «настоящее ядро». Имеется в виду такое ядро, в котором локализованы гены. Однако это название, честно говоря, не отражает всей сути. На самом деле в структуру эукариотических клеток, кроме ядра, входит еще много разных элементов, в том числе, что важно, митохондрии. Эволюция таких клеток — предмет горячих споров. Общепринятая точка зрения заключается в том, что они эволюционировали постепенно, шаг за шагом, пока в один прекрасный день примитивная эукариотическая клетка не захватила бактерию, которая после многих поколений рабства стала полностью зависимой митохондрией. Эта теория предсказывает, что предками всех эукариотических организмов являются какие-то неизвестные одноклеточные эукариоты без митохондрий — реликты тех времен, когда митохондрии впервые были «захвачены» и «пущены в дело». Но теперь, после десяти лет тщательного генетического анализа, создается впечатление, что все известные эукариотические клетки либо имеют митохондрии, либо когда-то имели (а затем утратили) их. Из этого следует, что происхождение сложных клеток неотделимо от происхождения митохондрий: эти два события на самом деле, были одним. Если это так, то митохондрии были необходимы для эволюционного происхождения не только многоклеточных организмов, но и их компонентов эукариотических клеток. Таким образом, без митохондрий эволюция жизни на Земле не продвинулась бы дальше этапа бактерий.

Еще один аспект существования митохондрий, который обсуждается менее широко, связан с разницей между двумя полами или даже, можно сказать, с самой необходимостью существования двух полов. Вопрос о том, зачем вообще нужны два пола — знаменитая загадка с известным ответом. Дело в том, что при половом размножении для рождения ребенка нужны двое родителей, в то время как при вегетативном или партеногенетическом размножении достаточно одной только матери, а отец не нужен вовсе. Его существование не

только избыточно, но и приводит к непростительному разбазариванию ресурсов. Более того, наличие двух полов означает, что мы должны выбирать себе полового партнера только из половины популяции, по крайней мере, если мы ищем его ради произведения потомства. Как с точки зрения размножения, так и с любой другой было бы гораздо лучше, если бы все люди принадлежали к одному и тому же полу или если бы полов было неограниченное количество. Два пола — это худший из возможных вариантов. Ответ на эту загадку, предложенный в конце 1970-х гг., в настоящее время принимается большинством ученых, но почти незнаком неспециалистам. Как вы уже догадались, он связан с митохондриями. Два пола необходимы потому, что один из них должен специализироваться на передаче митохондрий потомству (в яйцеклетке), а другой, наоборот, не должен их передавать (в сперматозоиде). Почему это должно быть так, мы увидим в главе 6.

Исследования во всех перечисленных направлениях вернули митохондриям то внимание, которого они были лишены с дней их расцвета в 1950-е гг., когда ученые впервые обнаружили, что митохондрии являются энергетическими станциями клетки и производят практически всю необходимую нам энергию. Ведущий научный журнал *Science* признал это в 1999 г., когда посвятил митохондриям львиную долю очередного выпуска. Его обложка гласила: «Митохондрии возвращаются». О митохондриях забыли по двум причинам. Одна из них заключалась в том, что биоэнергетика — изучение производства энергии в митохондриях — считалась трудной и запутанной областью. Этот подход хорошо иллюстрирует обнадеживающая фраза, которую в свое время нередко шептали в аудиториях во время лекций и докладов: «Не волнуйся, этих митохондриальных маньяков никто не понимает». Вторая причина связана с подъемом молекулярной генетики во второй половине XX в. Как заметил Иммо Шеффлер, один из выдающихся «митохондриальных маньяков», «возможно, молекулярные биологи не обращали внимания на митохондрии потому, что не сразу поняли многообещающие выводы и возможности, проистекающие из открытия митохондриальных генов. Потребовалось время, чтобы накопилась достаточно обширная и разнообразная база данных, позволяющая приступить к решению труднейших вопросов антропологии, биогенеза, медицины, эволюции и многих других областей».

Я уже сказал, что митохондрии — секрет Полишинеля. Тем не менее, несмотря на вновь обретенную славу, они остаются загадкой. Многие серьезные эволюционные вопросы, связанные с митохондриями, редко поднимаются и еще реже подробно обсуждаются даже в научных журналах, а разные области связанных с митохондриями исследований обычно замкнуты каждая в своем собственном узком мирке. Приведу пример. Транспорт протонов через мембрану — механизм, с помощью которого митохондрии генерируют энергию. Этот механизм обнаружен у всех жизненных форм, включая самые примитивные бактерии, и странен до крайности. Как сказал один специалист, «впервые после Дарвина в биологии появилась столь же парадоксальная и противоречащая здравому смыслу гипотеза, как, например, гипотезы Эйнштейна, Гейзенберга или Шредингера». Тем не менее, эта гипотеза оказалась верной, и ее автор Питер Митчелл в 1978 г. получил Нобелевскую премию. Однако при этом мало кто задается вопросом: а почему, собственно, столь необычный способ производства энергии стал так важен для самых разных жизненных форм? Как мы увидим позже, ответ на этот вопрос проливает свет на само происхождение жизни.

Еще одна увлекательнейшая проблема, которой не уделяется должного внимания, — это сохранение митохондриальных генов. Авторы научных статей с помощью этих генов прослеживают нашу родословную вплоть до «митохондриальной Евы» и даже выявляют

родственные связи между разными видами, но редко задаются вопросом о том, почему эти гены вообще сохранились. Их считают пережитком бактериального прошлого митохондрий. Может быть, может быть. Проблема в том, что митохондриальные гены запросто переносятся *en bloc*^[2] в ядро. У разных видов в ядре оказались разные митохондриальные гены, но при этом все виды с митохондриями все же сохранили один и тот же базовый набор митохондриальных генов. Что в них такого особенного? Как мы увидим, ответ на этот вопрос поможет понять, почему бактерии так и не достигли уровня сложности эукариот. Он также поможет объяснить, почему во всех других областях Вселенной жизнь, возможно, никогда не выберется из бактериальной колеи, иными словами, почему мы если и не одни, то уж точно одиноки.

Подобных вопросов немало. Проницательные ученые время от времени поднимают их в научных статьях, но до широкой публики эти рассуждения доходят редко. На первый взгляд эти вопросы могут показаться до смешного заумными и малоинтересными. Однако ответы на них, взятые вместе, создают цельную картину эволюционной траектории, которая начинается с происхождения жизни, проходит через этапы возникновения сложных клеток и многоклеточных организмов и ведет к увеличению размеров тела, приобретению пола, появлению теплокровности, старения и смерти. Эта картина представляет собой абсолютно свежий взгляд на то, почему мы вообще существуем на Земле, почему мы одни во Вселенной, почему мы обладаем чувством индивидуальности, почему мы занимаемся любовью, кто были наши предки, почему нам суждено стареть и умирать. Короче говоря, она позволяет понять смысл жизни. Как писал красноречивый историк Фелипе Фернандес-Арместо, «истории объясняют сами себя; если мы знаем, как развивались события, мы начинаем понимать, почему они происходили». И при воссоздании истории жизни на Земле вопросы «как?» и «почему?» тоже тесно переплетены.

Я хотел написать книгу для широкой аудитории, не разбирающейся в науке вообще и в биологии в частности. Тем не менее пришлось предположить, что читатель знаком с основами биологии клетки, и иногда прибегать к специальной терминологии. Однако некоторые части книги могут показаться трудными для восприятия даже тем, кто с терминологией вполне знаком. Но прочитать их все же стоит. Очарование науки и тот особый восторг, который испытываешь, когда начинаешь что-то понимать, постигаются в борьбе с вопросами, на которые нет четких ответов. На многие вопросы, затрагивающие события далекого прошлого (миллиарды лет назад), вряд ли вообще возможно дать точные ответы. Тем не менее мы можем использовать те знания, которые мы имеем, или думаем, что имеем, для того чтобы сузить список возможных ответов. Ключи к разгадке разбросаны повсюду и иногда их находишь в самых необычных местах. Чтобы их найти, нужны некоторые познания в современной молекулярной биологии, отсюда и неизбежная сложность некоторых разделов. Имея в своем распоряжении эти ключи, мы можем вслед за Шерлоком Холмсом исключить некоторые варианты ответов и сосредоточиться на других. Как говорил великий сыщик: «Отбросьте все невозможное, то, что останется, и будет ответом, каким бы невероятным он ни казался»^[3]. Хотя размахивать словом «невозможно» перед носом у эволюции довольно опасно, испытываешь ни с чем не сравнимое удовольствие сыщика, напавшего на верный след, когда пытаешься восстановить наиболее вероятные эволюционные пути. Надеюсь, что мой энтузиазм отчасти передастся и вам.

Краткое определение некоторых специальных терминов я поместил в глоссарий. Тем не менее перед тем, как продолжить, возможно, стоит немного рассказать об основах биологии

клетки тем из читателей, кто не знаком с биологией вовсе. Живая клетка — это миниатюрная вселенная, простейшая форма жизни, способная к независимому существованию. Следовательно, именно она является базовой единицей биологии. Одна клетка может быть самостоятельным организмом (вспомним амёб или, если уж на то пошло, бактерий). Такие организмы называются одноклеточными. Организм многоклеточных состоит из многих клеток (в случае нас с вами их миллионы миллионов). Наука, изучающая клетки, называется *цитологией*, от греческого слова *cyto* — клетка (изначальное значение — сосуд, вместилище). Корень «цито» входит в состав многих терминов. Например, цитохромы — «цветные» белки в клетке, цитоплазма — внутренняя среда клетки (все, кроме ядра), эритроцит — красная клетка крови.

Не все клетки равны между собой, а некоторые значительно равнее других. Проще всего устроены бактериальные клетки. Даже разглядывая их в электронный микроскоп, трудно понять, что они собой представляют. Бактерии редко превышают несколько микрометров^[4] в диаметре и обычно имеют форму шара или палочки. От окружающей среды они отделены прочной, но проницаемой клеточной стенкой, к которой изнутри прилегает тончайшая, но относительно непроницаемая клеточная мембрана толщиной несколько нанометров^[5]. Бактерии производят энергию с помощью этой исчезающе-тонкой мембраны, поэтому ей и посвящена значительная часть нашей книги.

Бактериальная клетка, как и любая другая, заполнена цитоплазмой. Она имеет консистенцию геля и содержит (в виде раствора или взвеси) самые разнообразные биологические молекулы. Некоторые из них можно еле-еле разглядеть под микроскопом при максимальном увеличении (в миллионы раз). При таком увеличении цитоплазма выглядит шероховатой, как испещренное кротовинами поле с высоты птичьего полета. Прежде всего, среди этих молекул нужно назвать длинные извитые молекулы ДНК (носителя генетической информации), похожие на ходы сумасшедшего крота. Молекулярная структура ДНК — знаменитая двойная спираль — была открыта Уотсоном и Криком более полувека назад. Другие «шероховатости» — это крупные белки. Они едва заметны даже при таком увеличении и тем не менее состоят из миллионов атомов, организованных с такой безупречной точностью, что молекулярную структуру белков можно расшифровать при помощи рентгеноструктурного анализа. Это всё. Больше мы ничего особенно и не увидим, хотя биохимический анализ показывает, что бактерии, простейшие из клеток, на самом деле крайне сложны, и мы еще только начинаем понимать, как они устроены.

Мы с вами состоим из совсем других клеток. На клеточном «скотном дворе» они «равнее» многих других. Начнем с того, что они гораздо больше. Их объем иногда в сотни тысяч раз превышает объем бактериальных клеток. Внутри у них можно разглядеть очень многое. Там есть огромные стопки складчатых мембран, имеющих шероховатую поверхность, разнообразные пузырьки, содержимое которых отделено от остальной цитоплазмы, как в пакетиках для замораживания, а также густая разветвленная сеть волокон, обеспечивающих структурную поддержку и эластичность клетки, — цитоскелет. А еще там есть *органеллы* — органы клетки, выполняющие специализированные функции, подобно тому, как, например, наши почки выполняют функцию выделения. Но главное, в наших клетках есть ядро — задумчивая планета, царящая в клеточном микрокосме. Его поверхность, подобно лику Луны, испещрена «кратерами» (на самом деле мельчайшими порами). Клетки, имеющие такое ядро, называются эукариотическими. Это самые важные клетки на Земле. Без них мир был бы непредставимо другим, потому что все растения и

животные, все водоросли и грибы, практически все живое, что можно увидеть невооруженным глазом, состоит из эукариотических клеток, и у каждой из них есть свое ядро.

В ядре находится дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). У эукариот и бактерий эта макромолекула идентична по молекулярной структуре, но различается организацией на макроуровне. ДНК бактерий представляет собой длинную извитую замкнутую петлю. Сумасшедший крот рано или поздно приходит в исходную точку и получается одна кольцевая хромосома. В эукариотических клетках хромосом обычно несколько, и они не кольцевые, а линейные. Я не имею в виду, что они вытянуты в прямую линию, просто у каждой хромосомы два конца. Во время нормальной работы клетки ничего этого не видно, но во время клеточного деления хромосомы меняют свою структуру: они конденсируются, приобретая хорошо распознаваемую трубчатую форму. Большинство эукариотических клеток находятся в диплоидном состоянии, то есть имеют по два экземпляра каждой хромосомы (число хромосом у человека $23 \times 2 = 46$), и одинаковые хромосомы во время деления образуют пары, оставаясь соединенными примерно по центру. Это придает хромосомам характерную «звездчатую» форму, которую можно различить под микроскопом. Хромосомы эукариот состоят не только из ДНК. Они также покрыты особыми белками, важнейшие из которых называются *гистонами*. В этом заключается существенное различие между бактериями и эукариотами — ни одна бактерия не покрывает свою ДНК гистонами, она всегда голая. Гистоны не только защищают ДНК эукариот от химических атак, но и ограничивают доступ к генам.

Фрэнсис Крик, когда открыл структуру ДНК, тут же понял, как работает механизм генетической наследственности, и вечером объявил в пабе, что разгадал загадку жизни. ДНК — это матрица для сборки как самой себя, так и белков. Каждая из двух полинуклеотидных цепей двойной спирали служит матрицей для другой. Когда они расходятся, а это происходит во время деления клетки, каждая цепь предоставляет информацию, необходимую для сборки полной, двойной спирали. В результате получаются две идентичные копии. Информация, закодированная в ДНК, диктует «по буквам» молекулярную структуру белков. Это, говорил Крик, и есть «центральная догма» всей биологии — гены кодируют белки. Длинная телеграфная лента ДНК представляет собой последовательность всего лишь четырех молекулярных «букв» (нуклеотидов); так все наши слова и все наши книги состоят из сочетаний всего лишь 33 букв. Полная библиотека генов организма называется *геномом*, размер которого может достигать миллиарда «букв». Ген — по сути дела, код для «изготовления» одного белка — обычно состоит из тысяч нуклеотидов. Белок представляет собой цепочку субъединиц, которые называются *аминокислотами*. Порядок аминокислот определяет функциональные свойства белка, а последовательность букв в гене — последовательность аминокислот в белке. Мутация гена (изменение последовательности «букв») может привести к изменению структуры белка (а может и не привести, так как генетический код обладает некоторой степенью избыточности, или, выражаясь специальным языком, вырожденности, и одну и ту же аминокислоту могут кодировать несколько разных комбинаций букв).

Белки — предмет особой гордости и славы жизни на Земле. Разнообразие их форм и функций практически бесконечно. И практически всё разнообразие жизни обязано своим существованием разнообразию белков. Благодаря белкам стали возможны все физические достижения жизни — от метаболизма до движения, от полета до зрения, от иммунитета до

сигнальных систем. По своим функциям белки делятся на несколько больших групп. Одна из важнейших — ферменты. Они являются биологическими катализаторами и могут на несколько порядков повышать скорость протекания биохимических реакций при потрясающей специфичности к субстратам. Некоторые ферменты даже могут различать изотопы (разные формы одного и того же атома). Другие важные группы белков — это гормоны и их рецепторы, белки, отвечающие за иммунную систему, такие как антитела, белки, ДНК — связывающие белки, такие как гистоны, и структурные белки, образующие цитоскелет.

Генетический код инертен. Это огромное количество информации помещено в надежное хранилище — ядро, изолированное от протекающих в цитоплазме процессов; так, ценные энциклопедии хранят в библиотеках, а не штудируют бесконечно, скажем, на заводе. Для повседневной работы в клетке используются малоценные ксерокопии. Они сделаны из РНК. Структурные элементы этой макромолекулы похожи на структурные элементы ДНК, но она скручивается в виде одинарной, а не двойной цепи. Есть несколько типов РНК, и каждый выполняет свою функцию. Прежде всего, следует назвать информационную, или матричную РНК (иРНК, или мРНК), длина которой более или менее соответствует длине одного гена. Как и ДНК, иРНК состоит из последовательности нуклеотидов и представляет собой точную реплику генетической последовательности ДНК. Генетическая последовательность ДНК *транскрибируется* в несколько иную каллиграфию иРНК — шрифт меняется, но смысл предложения остается неизменным. Эта РНК — крылатый вестник. Она физически переходит из ядра в цитоплазму через поры в ядерной оболочке. Там она «швартуется» к какой-нибудь *рибосоме* — одной из многих тысяч фабрик сборки белков. По молекулярным меркам они огромны, по микроскопическим — крайне малы. Их можно еле-еле различить в электронный микроскоп на некоторых внутренних мембранах клетки, которым они придают шероховатый вид, а также в цитоплазме в виде мельчайших точек. Рибосомы состоят из смеси рибосомальных РНК и белков. Их функция — *трансляция*, перевод информации, которую принесла иРНК, на язык белков, то есть последовательность аминокислот. Транскрипция и трансляция контролируются и регулируются многочисленными специализированными белками, важнейшие из которых называются *факторами транскрипции*. Они регулируют экспрессию генов, то есть их конвертацию из пассивного кода в активный белок, у которого есть дела в клетке или за ее пределами.

Вооружившись этими базовыми познаниями в клеточной биологии, давайте вернемся к митохондриям. Эти клеточные органеллы («органы» клетки) специализируются на производстве энергии. Я уже упоминал, что митохондрии произошли от бактерий и до сих пор немного похожи на них (рис. 1).

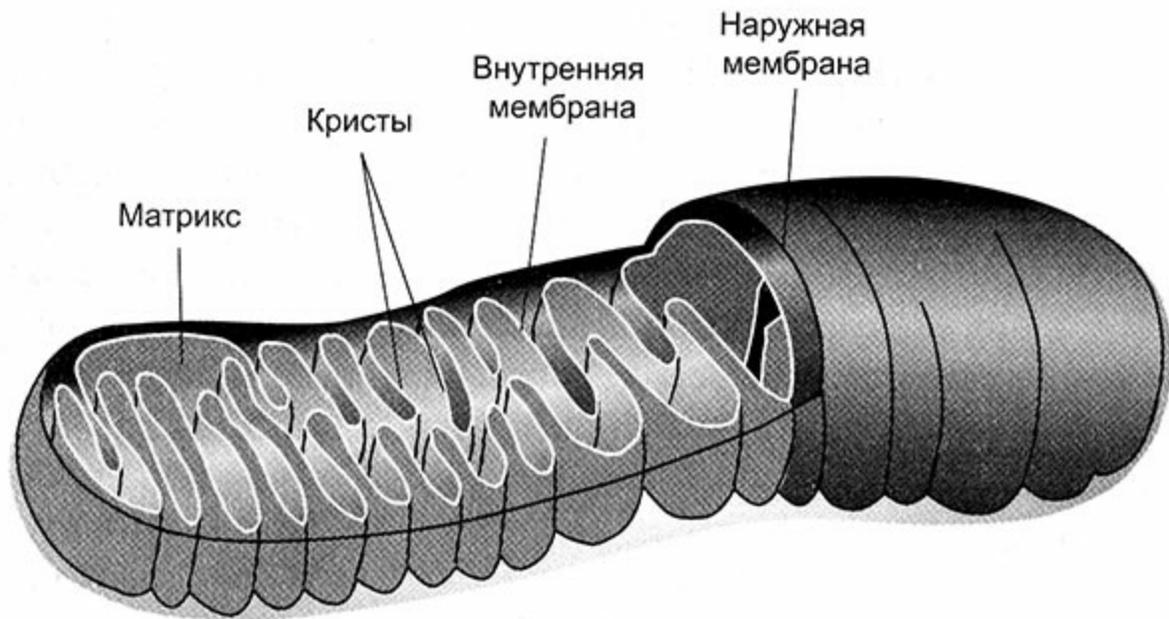


Рис. 1. Схема строения митохондрии. Видны внутренняя и наружная мембрана; внутренняя мембрана складчатая, и эти многочисленные складки называются кристами. Именно в них протекает процесс клеточного дыхания

Обычно их изображают в форме колбасок или червячков, но они могут принимать и более причудливые формы, завиваясь чуть ли не в штопор. Обычно митохондрии размером с бактерии: длиной несколько тысячных долей миллиметра (1–4 микрометра) и диаметром около половины микрометра. Клетки нашего тела обычно содержат множество митохондрий, а точное число зависит от метаболических запросов конкретной клетки. Метаболически активные клетки (в печени, почках, мышцах и мозге) содержат сотни или даже тысячи митохондрий, занимающих до 40 % цитоплазмы. Пальма первенства принадлежит яйцеклетке (ооциту). Она содержит и передает следующему поколению около ста тысяч митохондрий, а вот сперматозоиды обычно содержат менее 100 митохондрий. Кровяные клетки и клетки кожи содержат мало митохондрий или вообще лишены их. По грубым подсчетам, взрослый человек содержит 1 миллион миллиардов митохондрий, которые вместе составляют около 10 % веса его тела.

Митохондрии отграничены от цитоплазмы двумя мембранами. Внешняя мембрана гладкая и непрерывная, а внутренняя образует причудливые складки или трубочки (*кристы*). Митохондрии не остаются на одном и том же месте. Они могут перемещаться в пределах клетки туда, куда им нужно, и иногда довольно активно. Как и бактерии, они делятся надвое, и происходит это, насколько можно судить, независимо от других митохондрий. А еще они могут сливаться друг с другом, образуя обширные сети.

Впервые митохондрии — структуры, похожие на гранулы, палочки или волокна, — заметили еще в световой микроскоп. Их происхождение тут же стало предметом споров. Одним из первых важность митохондрий осознал немецкий ученый Рихард Альтман. Он предположил, что эти мельчайшие гранулы являются основополагающими частицами жизни. В 1886 г. он назвал их *биобластами*. Ему представлялось, что биобласты — единственные живые компоненты клетки, а сама клетка — их укрепленное жилище, похожее на крепости людей железного века. Все остальное в клетке, в том числе плазматическую мембрану и ядро, биобласты построили для собственных нужд, а цитозоль (водянистая часть цитоплазмы) служит им резервуаром питательных веществ.

Идеи Альтмана не прижились, а его самого откровенно высмеивали. Нашлись и такие, кто утверждал, что биобласты всего-навсего плод его воображения, артефакты сложного процесса приготовления микроскопических препаратов. Дело осложнялось тем, что цитологи того времени были зачарованы величавым танцем хромосом во время деления клеток. Чтобы визуализировать этот танец, прозрачные компоненты клетки окрашивали специальными красителями. Хромосомы лучше всего окрашивались кислыми красителями, а они, к сожалению, обычно растворяли митохондрии. «Зацикленность» на ядре приводила к тому, что цитологи своими руками уничтожали все свидетельства существования митохондрий. Некоторые другие красители окрашивали митохондрии лишь на короткое время, а затем обесцвечивались. Такое поведение добавило скепсиса: что это за структуры, которые, на манер приведений, то появляются, то исчезают. Наконец, в 1897 г. Карл Бенда показал, что митохондрии — не иллюзия, а реальные клеточные структуры. Он определил их как «гранулы, палочки или филаменты в цитоплазме почти всех клеток <...> которые разрушаются под действием кислот или растворителей жира». Предложенный им термин «митохондрии» происходит от греческих слов *mitos* — нить и *chondrion* — зернышко. Это название выдержало испытание временем, но тогда было лишь одним из многих. В разные времена митохондрии величали более чем тридцатью восхитительно туманными прозваниями, такими как хондриосомы, хромидии, хондриоконты, эклектосомы, гистомеры, микросомы, пластосомы, полиоплазмы и вибриодены.

Итак, существование митохондрий перестали подвергать сомнению, однако их функция оставалась загадкой. Мало кто вслед за Альтманом считал их основополагающими элементами жизни. Как правило, им отводили гораздо более скромную роль. Одни считали митохондрии центрами синтеза белков или жиров, другие — вместилищем генов. Фактически митохондрии выдавали мистическое обесцвечивание гистологических красителей. Краски исчезали из митохондрий в результате *окисления* — процесса, аналогичного окислению пищи при клеточном дыхании. В 1912 г. Бенджамин Фриман Кингсбери высказал предположение, что митохондрии могут быть респираторными центрами клетки. Его справедливость была подтверждена только в 1949 г., когда Юджин Кеннеди и Альберт Ленинджер показали, что дыхательные ферменты действительно локализируются в митохондриях.

Хотя идеи Альтмана о биобластах были отвергнуты, некоторые другие исследователи также высказывали мысли о том, что митохондрии — независимые структуры, *симбионты*, живущие в клетке ради общего блага. Симбиоз — это взаимоотношения, участники которых каким-то образом выигрывают от присутствия друг друга^[6], а симбионтами называются партнеры по симбиозу. Классический пример — египетский бегунок, или крокодилов сторож (*Pluvianus aegyptius*). Эта птица выковыривает остатки пищи из зубов нильских крокодилов, получая в обмен за услуги по чистке зубов бесплатный обед^[7]. Подобные взаимоотношения могут существовать на клеточном уровне, например бактерии могут жить в более крупных клетках в качестве *эндосимбионтов*. В начале XX в. разные исследователи отводили роль эндосимбионтов практически всем клеточным структурам, таким как ядро, митохондрии, хлоропласты и центриоли (клеточные структуры, организующие цитоскелет). Эти теории были основаны на внешнем виде и поведении соответствующих структур (например, их перемещении или независимом на вид делении) и поэтому в принципе не могли выйти за спекулятивные рамки. Более того, приверженцы этих идей часто боролись за научный приоритет или оказывались по разные стороны политических и языковых баррикад,

что мешало им прийти к согласию. Как писал историк науки Ян Сапп в замечательной книге «Эволюция по ассоциации»: «Так разворачивается полная иронии история яростного индивидуализма тех, кто постулировал созидательную роль ассоциаций в эволюционных изменениях».

Ситуация подошла к критической точке после 1918 г., когда французский ученый Поль Портье опубликовал великолепно написанную книгу «Симбионты». Он утверждал (и трудно переоценить его смелость), что «все живые существа, все животные от амебы до человека, все растения от споровых до двудольных, образованы путем ассоциации, *emboitement*^[8], двух разных существ. Каждая живая клетка содержит в своей протоплазме образования, которые гистологи называют митохондриями. Для меня эти органеллы не что иное, как симбиотические бактерии, которые я называю симбионтами».

Во Франции работа Портье снискала как восторженные похвалы, так и суровую критику, но в англоязычном мире она осталась практически незамеченной. Важно, однако, что это был первый случай, когда идея о симбиотическом происхождении митохондрий основывалась не на морфологическом сходстве между ними и бактериями, а на попытках культивировать митохондрии тем же способом, которым культивируют клетки. Портье утверждал, что ему это удалось, по крайней мере, с «прото-митохондриями», которые, как он объяснял, еще не полностью адаптировались к существованию внутри клеток. Его открытия были публично оспорены группой бактериологов из Института Пастера, которым не удалось их воспроизвести. К тому же стоило ему получить кафедру в Сорбонне, Портье забросил работу в этом направлении, и его труд был тихо предан забвению.

Несколько лет спустя, в 1925 г., американец Айвен Валлин независимо выдвинул свои собственные идеи о бактериальной природе митохондрий. Он утверждал, что тесные симбиотические связи были движущей силой происхождения новых видов. Валлин тоже пытался культивировать митохондрии и тоже верил, что ему это удалось. Однако и на этот раз интерес к его идеям увял после того, как другим не удалось воспроизвести его эксперименты. На этот раз симбиотическую теорию отвергали без прежнего яда, однако американский клеточный биолог Эдвард Б. Уилсон хорошо подытожил общее мнение в знаменитой фразе: «Многим, несомненно, эти спекуляции покажутся слишком фантастическими, чтобы их можно было упоминать в приличном биологическом обществе; тем не менее нельзя полностью исключать, что когда-нибудь их можно будет обсуждать в серьезном ключе».

«Когда-нибудь» наступило полвека спустя, и произошло это, как и подобает истории тесного симбиотического союза, в «лето любви». В июне 1967 г. Линн Маргулис подала в *Journal of Theoretical Biology* («Журнал теоретической биологии») знаменитую статью, в которой вдохнула новую жизнь в «забавные фантазии» прошлых поколений исследователей, облачив их в модные научные одежды. В ее распоряжении находился внушительный материал. К тому времени уже было доказано, что в митохондриях есть ДНК и РНК, а также был составлен список примеров «цитоплазматической наследственности» (то есть случаев, когда наследственные признаки не зависели от генов, находящихся в ядре). Маргулис тогда была замужем за астрономом Карлом Саганом и, возможно, поэтому подходила к вопросам эволюции жизни на Земле с поистине космическим размахом, привлекая к своим рассуждениям не только биологию, но и геологические данные об эволюции атмосферы, а также ископаемые свидетельства о бактериях и ранних эукариотах. Она полагалась на свои непревзойденные познания морфологии и химии микроорганизмов и использовала критерии

систематики для доказательства правдоподобности гипотезы симбиоза. Тем не менее поначалу Маргулис не поняли. Ее основополагающую статью отклонили пятнадцать разных журналов, пока, наконец, ее не принял Джеймс Даниэлли, дальновидный редактор «Журнала теоретической биологии». После выхода статьи редакцию завалили просьбами об оттисках — за год пришло 800 запросов. Издательство *Academic Press* отказалось от публикации книги Маргулис «Происхождение эукариотических клеток», хотя она была написана по его заказу; в 1970 г. книгу опубликовало издательство *Yale University Press*. Впоследствии она стала одним из самых авторитетных биологических текстов столетия. Маргулис удалось выстроить настолько убедительную логическую цепь аргументов, что биологи теперь принимают ее некогда неортодоксальные взгляды за факт, во всяком случае, в том, что касается митохондрий и хлоропластов.

Яростные споры (не выплескивавшиеся, правда, за пределы узких научных кругов) не стихали на протяжении десяти лет после публикации книги. Они были абсолютно необходимы. Без них мы не могли бы быть уверены в справедливости окончательного решения. Все сошлись на том, что между митохондриями и бактериями действительно существуют параллели, но не все совпадали во мнении, что они означают. Бактериальная природа митохондриальных генов была очевидна: во-первых, они находятся на одной кольцевой хромосоме (у эукариот хромосомы линейные), во-вторых, они «голые», то есть лишены гистоновой «обертки». Кроме того, у бактерий и митохондрий сходным образом происходит транскрипция и трансляция. Процесс сборки белков у них тоже похож и во многих деталях отличается от этого процесса у эукариот. У митохондрий даже есть собственные рибосомы («фабрики» сборки белков), и выглядят они очень «бактериально». Действие многих антибиотиков на бактерии основано на блокировке сборки белков, и они же блокируют синтез белков в митохондриях, но не влияют на синтез белков, кодируемых ядерными генами эукариотической клетки.

Может показаться, что эти параллели между митохондриями и бактериями, взятые вместе, неопровержимо свидетельствуют об их родстве, но на самом деле можно предложить и ряд альтернативных объяснений, и именно из них проистекали упомянутые выше споры. В общем и целом, объяснить «бактериальные» признаки митохондрий можно, если считать, что скорость эволюции митохондрий ниже, чем скорость эволюции ядра. Если это так, то все просто: у митохондрий больше общего с бактериями просто потому, что они эволюционировали медленнее, чем ядро, и не успели уйти настолько далеко, как оно. У них тогда должны остаться атавистические признаки. Поскольку митохондриальные гены не рекомбинируются при половом процессе, это предположение выглядело допустимым, хотя и не слишком убедительным. Чтобы его опровергнуть, нужно было знать истинные темпы эволюции, а для этого требовалось провести секвенирование митохондриальных генов и сравнить их с ядерными генами. Только после того, как в 1981 г. группа ученых из Кембриджа под руководством Фредерика Сенгера^[9] отсеквенировала митохондриальный геном человека, стало ясно, что митохондриальные гены, наоборот, эволюционируют быстрее, чем ядерные. Их атавистические свойства можно объяснить только прямым родством с бактериями; более того, было показано, что это родство с одной очень специфичной группой — с альфа-протеобактериями.

На наше счастье, даже провидица Маргулис не всегда была права. Как и первые сторонники теории симбиоза, она утверждала, что когда-нибудь нам удастся вырастить митохондрии в культуре, надо только подобрать подходящую среду. Теперь мы знаем, что это

невозможно. Почему митохондрии не растут в культуре, тоже стало понятно после полного секвенирования митохондриального генома: митохондриальные гены кодируют лишь несколько белков (если быть точным, 13), а также весь генетический аппарат, необходимый для их синтеза. Подавляющая часть митохондриальных белков (около 800) кодируются ядерными генами, а их в общей сложности от 30 000 до 40 000. Таким образом, независимость митохондрий мнимая. То, что они полагаются на оба генома (митохондриальный и ядерный), очевидно уже из того, что некоторые их белки состоят из нескольких субъединиц, часть которых кодируется митохондриальными генами, а часть — ядерными. Именно поэтому митохондрии можно культивировать только внутри клеток. По этой же причине их вполне корректно называть «органеллами», а не симбионтами. Тем не менее слово «органелла» не дает никакого представления ни об их поразительном прошлом, ни об огромном влиянии, которое они оказали на эволюцию жизни.

Многие современные биологи расходятся с Линн Маргулис еще в одном, а именно в воззрениях на эволюционные возможности симбиоза в целом. Маргулис считала эукариотическую клетку продуктом слияния нескольких партнеров по симбиозу, в разной степени интегрированных в общее целое. Ее «теория серийного эндосимбиоза» предполагала, что эукариотические клетки произошли за счет последовательных слияний независимых клеток. Маргулис утверждала, что от бактерий произошли не только хлоропласты и митохондрии, но и клеточный скелет с его организующими центрами — центриолями, только он произошел от другого типа бактерий — *спирохет*. Собственно говоря, Маргулис считала весь органический мир микрокосмом — плодом совместной деятельности бактерий. Истоки этой идеи можно найти у Дарвина, который высказал ее в знаменитой фразе: «Каждое живое существо является микрокосмом — маленькой вселенной, состоящей из самостоятельно размножающихся организмов, невообразимо маленьких и таких же многочисленных, как звезды на небе».

Микрокосм — красивая и воодушевляющая гипотеза, но с ней есть несколько сложностей. Сотрудничество вовсе не исключает соперничества. Кооперация между разными бактериями просто поднимает планку конкуренции, только теперь конкурируют более сложные организмы, а не их кооперирующие субъединицы. При этом, как выясняется, многие из этих субъединиц, включая митохондрии, вовсе не отказались от собственных корыстных интересов. Но самую большую теоретическую сложность представляют собой сами митохондрии. Они, так сказать, грозят пальчиком, предостерегая нас от далеко идущих выводов о силе микроскопического сотрудничества. По-видимому, все эукариотические клетки либо имеют митохондрии, либо когда-то имели, а затем утратили их. Иными словами, митохондрии — *sine qua non*^[10] существования эукариотических организмов.

С какой бы стати? Если взаимодействие между бактериями — обычное дело, то должны были бы появиться самые разнообразные «эукариотические» клетки, каждая со своим набором кооперирующих микроорганизмов. Конечно, есть множество примеров симбиоза бактерий и эукариот. Они особенно часто встречаются в «необычных» микроскопических сообществах, например среди обитателей морских донных осадков. Поражает другое. Все эукариоты, включая самые экзотические, имеют общее происхождение, и у всех у них есть (или когда-то были) митохондрии. Иными словами, все иные случаи симбиоза на уровне клетки завязаны на существование митохондрий. Не случись изначального слияния с митохондриями, никаких других просто не было бы. Мы можем утверждать это почти наверняка, ведь бактерии сотрудничают и соперничают друг с другом уже почти четыре

миллиарда лет, а эукариотическую клетку они породили лишь однажды. Приобретение митохондрий было переломным моментом в истории жизни.

В поле зрения ученых то и дело попадают новые местообитания, в которых обнаруживаются новые взаимоотношения между организмами. Они служат удобным полигоном для проверки научных гипотез. Приведу лишь такой пример: одним из самых удивительных открытий на рубеже тысячелетий было обнаружение в микропланктоне экстремальных местообитаний обилия мельчайших эукариотических организмов — *пикоэукариот*. Они обитают и на дне антарктических морей, и в сильно закисленных, богатых железом реках (одна из таких рек — Рио Тинто на юге Испании; из-за темно-красного цвета воды финикийцы называли ее «огненной рекой»). Раньше такие места считались вотчиной экстремофильных бактерий, и никому даже в голову не приходило искать там нежных эукариот. Пикоэукариоты сравнимы с бактериями по размеру и живут в сходных местообитаниях, поэтому они тут же вызвали большой интерес как возможные переходные формы между бактериями и эукариотами. Тем не менее, несмотря на маленький размер и любовь к экстриму, они прекрасно уложились в существующую классификацию эукариот. Как ни поразительно, генетический анализ показал, что все эти разнообразнейшие вариации на эукариотическую тему относятся к группам, известным нам уже много лет.

Именно в таких экстремальных местообитаниях можно было бы ожидать уникальных случаев симбиоза, но их там нет. Вместо этого мы видим все то же самое, что и в других местах. Возьмем, например, самую маленькую эукариотическую клетку — *Ostreococcus tauri*. Ее диаметр — меньше тысячной доли миллиметра (1 микрометра), что меньше, чем у большинства бактерий, и тем не менее это полноценный эукариотический организм. У нее есть ядро с 14 линейными хромосомами, один хлоропласт и, что самое удивительное, несколько мелких митохондрий. И она не одна такая. Из экстремальных местообитаний этого неожиданно открывшегося «рога изобилия» выделили примерно двадцать или тридцать новых подгрупп эукариот. Судя по всему, несмотря на маленький размер, необычный образ жизни и суровые условия окружающей среды, у всех у них есть или когда-то были митохондрии.

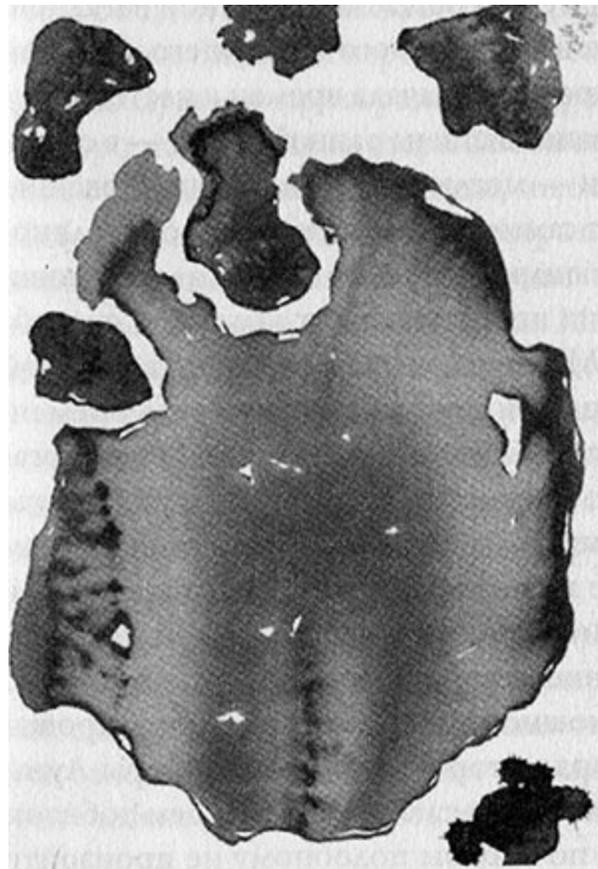
Что же это означает? Это означает, что митохондрии — не просто один из возможных партнеров по симбиозу. Они хранители ключей к эволюции сложности. Эта книга о том, что митохондрии сделали для нас. Я не буду останавливаться на «второстепенных подробностях», таких как синтез порфиринов или даже цикла Кребса, о них можно прочитать в учебниках. Подобные процессы могли бы протекать где угодно в клетке, и то, что они обосновались в митохондриях, — простая случайность. Лучше мы посмотрим, почему митохондрии так важны для жизни, в том числе нашей с вами. В этой книге мы увидим, почему митохондрии являются тайными правителями мира, повелителями силы, секса и самоубийства.

Часть 1

«Многообещающие монстры»

Происхождение эукариотической клетки

Все настоящие многоклеточные организмы состоят из эукариотических клеток, то есть клеток, у которых есть ядро. Их происхождение окутано тайной. Возможно, это было самое маловероятное событие за всю историю жизни на Земле. Решающим моментом, однако, было не появление ядра, а объединение двух клеток, одна из которых дала начало митохондриям. Но захват одной клетки другой — обычное явление. Почему же «эукариотическое» слияние произошло только один раз?



Первый эукариотический организм — два миллиарда лет назад одна клетка захватила другую, породив удивительную химеру

Одиноки ли мы во Вселенной? С тех пор как Коперник показал, что Земля и другие планеты вращаются вокруг Солнца, наука постепенно уводит нас от глубоко внедрившегося представления о том, что человек — центр Вселенной, к пониманию того, что наша планета — всего лишь скромное и малозначительное поселение. С точки зрения статистики существование жизни где-нибудь еще во Вселенной представляется весьма вероятным, но с той же точки зрения эта другая жизнь, если она есть, находится так далеко, что ее существование лишено для нас всякого смысла. Шансы на встречу с инопланетянами

стремятся к нулю.

В последние десятилетия эту проблему стали рассматривать в новом ключе. Поворотный момент совпал с повышением научной «респектабельности» исследований, затрагивающих происхождение жизни. Когда-то это была запретная тема — безбожная для одних, антинаучная и бездоказательная для других. Теперь же она обернулась решаемой научной загадкой, к которой подбираются с двух концов — прошлого и будущего. С одной стороны, астрономы и геологи двигаются от начала времен к настоящему. Они пытаются понять, какие же условия жизни на ранней Земле — в самом отдаленном прошлом и впоследствии — могли привести к возникновению жизни. В поле их внимания попадают самые разные явления — от столкновений Земли с астероидами, вызывавшими испарение воды, и адской мощи огня вулканов до особенностей химии неорганических молекул и способности материи к самоорганизации. Молекулярные биологи идут с другой стороны. Они начинают с настоящего и погружаются в глубь времен, сравнивая полные нуклеотидные последовательности геномов микроорганизмов в попытке реконструировать древо жизни до самых корней. Хотя споры о том, когда и как именно возникла жизнь на Земле, не утихают, сам факт возникновения жизни больше не кажется таким уж невероятным, и произошло это гораздо быстрее, чем мы думали раньше. Согласно оценкам «молекулярных часов», возникновение жизни как-то подозрительно точно совпадает по времени с периодом мощной метеоритной бомбардировки 4000 миллионов лет назад, благодаря которой возникли кратеры Луны и Земли. Если это действительно произошло так быстро в нашем побитом метеоритами клочущем котле, то почему бы подобному не произойти и в других местах?

Эта картина — возникновение жизни на фоне адского пейзажа древней Земли — не кажется неправдоподобной благодаря удивительной способности современных бактерий процветать или, по крайней мере, выживать в крайне неблагоприятных условиях. В конце 1970-х гг. научный мир был потрясен открытием бактериальных колоний, чувствующих себя вполне бодро под огромным давлением и опаляющими температурами серных гидротермальных источников на дне океанов (так называемых «черных курильщиков»^[11]). Одним ударом была поколеблена самодовольная уверенность в том, что жизнь на Земле обязана своим существованием энергии Солнца, которую бактерии, водоросли и высшие растения превращают в органические соединения путем фотосинтеза. С тех пор было сделано еще несколько революционных открытий, потрясших устои наших представлений об эволюции жизни. Оказалось, что в горных породах земной коры, на глубине нескольких километров (в так называемой глубинной горячей биосфере^[12]) обитают в огромном количестве некоторые автотрофные^[13] бактерии. Кое-как перебиваясь на минералах, они растут так медленно, что смена поколений может занять миллион лет, но при этом они, несомненно, живые, а не мертвые и не оцепеневшие. По некоторым оценкам, их биомасса сравнима с общей бактериальной биомассой всего освещенного Солнцем мира. Некоторые бактерии переносят огромные, калечащие гены, дозы радиации в безвоздушном пространстве и прекрасно чувствуют себя на атомных электростанциях или в стерилизованных мясных консервах. Другие обитают в сухих долинах Антарктики, миллионы лет хранятся в вечной мерзлоте Сибири, переносят щелочные озера и кислотные ванны, вода которых растворяет резиновые сапоги. Трудно представить, что столь выносливые бактерии не смогли бы выжить на Марсе, если бы их туда занесли, или не смогли бы отправиться «авгостопом» на кометах по открытому космосу. А если они могут

жить в таких условиях, то почему они не могли там возникнуть? После того как за дело взялись пиарщики из НАСА^[14], всегда готовые прочесывать космос на предмет признаков жизни, эти замечательные способности бактерий привели к зарождению и развитию новой науки — астробиологии.

Глядя на успех жизни в неблагоприятных условиях, некоторые астробиологи поддаются искушению рассматривать появление живых организмов как следствие универсальных законов физики. Создается впечатление, что эти законы благоприятствуют эволюции жизни в нашей Вселенной. Будь физические константы хоть чуть-чуть другими, звезды не образовались бы или давно сгорели бы, или солнечные лучи были бы лишены своей живительной силы. Возможно, мы живем в мультиверсуме — сообществе вселенных, в каждой из которых действуют свои константы, а наша Вселенная, по определению Мартина Риса^[15], *биофильна*. Она одна из немногих вселенных, в которых фундаментальные константы благоприятствуют жизни. А быть может, благодаря некоему пока неоткрытому свойству элементарных частиц или умопомрачительной случайности или мановению руки Творца, нам повезло и наша Вселенная, пусть и единственная, благоприятствует жизни. Как бы то ни было, искра жизни в ней имеет шанс разгореться. Некоторые философы заходят еще дальше и рассматривают появление в процессе эволюции человечества и особенно человеческого сознания как неизбежный результат общих законов природы, то есть тонкой настройки фундаментальных физических констант. По сути, это современный вариант «заводной вселенной» Лейбница и Ньютона, взгляды которых пародировал Вольтер, вложив в уста доктора Панглосса фразу «Все к лучшему в этом лучшем из миров»^[16]. Некоторые интересующиеся биологией физики и астрономы находят духовное величие в мысли о том, что Вселенная — повитуха разума. Подобные прозрения сокровенной сути природы представляются возможностью проникнуть в намерения Бога.

Большинство биологов более осторожны, а может, менее религиозны. В эволюционной биологии можно найти больше предостерегающих примеров, чем в любой другой науке. Беспорядочные метания жизни, когда одни группы организмов без видимой причины взлетают к вершинам эволюционного успеха, а целые типы вымирают без следа, больше обязаны историческим случайностям, чем физическим законам. В своей знаменитой книге «Живительная жизнь» Стивен Джей Гулд^[17] задается вопросом, что было бы, если бы эволюционный фильм прокручивался снова и снова с самого начала. Повторялась ли бы история, вела бы она каждый раз к эволюционной вершине человечества, или всякий раз получался бы новый, странный, экзотический мир? (В последнем случае, разумеется, мы не могли бы его оценить, так как «нас» не было бы.) Гулда критиковали за то, что он уделял недостаточно внимания конвергентной эволюции — тенденции неродственных организмов формировать структуры, сходные морфологически и функционально. Так, например, все летающие организмы имеют крылья, все видящие организмы имеют глаза. Страстную и убедительную критику теории Гулда мы находим в книге Саймона Конвей-Морриса «Решение жизни». Забавно, что Саймон Конвей-Моррис является одним из героев «Живительной жизни» Гулда, но реальный Конвей-Моррис не согласен с далеко идущим выводом этой книги. Прокрутите ленту эволюции назад, говорит он, и вы увидите, как поток жизни снова и снова устремляется в те же русла. Это связано с тем, что число возможных инженерных решений одной и той же проблемы ограничено, и естественный отбор будет подталкивать жизнь к одним и тем же решениям, какими бы они ни были. Споры на эту

тему, по сути, сводятся к тому, что важнее — случайность или конвергенция. В какой мере эволюция подчиняется случаю, а в какой — необходимости? Гулд считает все игрой случая, а Конвей-Моррис ставит совсем другие вопросы — например, всегда ли обладающее разумом двуногое существо имело бы на руке пять пальцев, один из которых противопоставлен другим?

Поднятый Конвей-Моррисом вопрос конвергенции важен для понимания эволюции разума как здесь у нас, так и в любой другой точке Вселенной. Было бы досадно осознать, что никакие формы высшего разума не возникли больше нигде. Почему? Потому что самые разные организмы должны — за счет конвергенции — приходиться к разуму как к удачному решению общих проблем. Разум — удобное эволюционное приобретение, он открывает новые экологические ниши тем, у кого хватает ума их занять. Не стоит думать в этом ключе только о человеке; некоторая степень разумности, а также, на мой взгляд, самосознания, широко встречается у животных, от дельфинов до медведей и горилл. Люди очень быстро заняли самую «высокую» нишу, чему, несомненно, способствовало несколько случайных факторов, но кто может сказать, что медведи — те самые, которые сейчас так ловко таскают еду из мусорных баков, — не могли бы достичь сходного уровня разумности, будь в их распоряжении свободная ниша и несколько десятков миллионов лет? Или, скажем, гигантские кальмары — величественные и умные обитатели морских глубин? Возможно, подъем *Homo sapiens*, а не какой-нибудь другой вымершей линии рода *Homo*, был обусловлен обстоятельствами, по большому счету, случаем, но сила конвергенции всегда бы подталкивала кого-нибудь занять эту нишу. Да, мы гордые обладатели уникально развитого интеллекта, но в эволюции разума как такового ничего невозможного нет. Высокий уровень интеллекта мог бы снова появиться на Земле, а мог бы, по тем же причинам, в какой-нибудь другой точке Вселенной. Жизнь будет снова и снова искать и находить самые удачные решения. В этом и есть суть конвергенции.

Сила конвергенции хорошо видна на примере таких «полезных навыков», как полет и зрение, которые неоднократно появлялись в процессе эволюции. Конвергенция вовсе не означает, что такие вещи неизбежны, но она коренным образом меняет наше представление о вероятности их появления. Несмотря на очевидную сложность инженерных решений, полет независимо возникал по меньшей мере четыре раза — у насекомых, птерозавров (например, птеродактилей), птиц и летучих мышей. В каждом из этих случаев неродственные организмы приобрели довольно сходное крыло, выполняющее роль несущей поверхности (это же инженерное решение люди использовали в самолетах). То же самое и со зрением. Глаз возникал независимо по меньшей мере сорок раз по ограниченному набору «технических заданий». Назовем для примера глаза со светопреломляющим аппаратом (например, у млекопитающих и головоногих) или сложные фасеточные глаза (например, у насекомых и трилобитов). А мы изобрели фотоаппараты, которые работают по сходным принципам. Эхолокация как способ ориентации в пространстве появилась независимо у дельфинов и летучих мышей, а люди разработали звуковые эхолокаторы прежде, чем поняли, что эти животные ориентируются именно так. Их навигационные системы удивительно сложны и тонко приспособлены к их потребностям, но тот факт, что они возникали независимо, наводит на мысль, что шансы на возникновение были довольно велики.

Если так, то конвергенция важнее вероятности, а необходимость торжествует над случаем. Ричард Докинз в книге «Рассказ предка» приходит к такому выводу: «Меня привлекает мнение Конвей-Морриса о том, что не надо больше относиться к конвергентной

эволюции как к колоритной диковине, при виде которой надлежит восхититься и сделать мысленную отметку. Возможно, нам стоит считать ее нормой и удивляться при виде исключений». Так что если снова и снова прокручивать ленту жизни, может быть, мы — такие, какие мы есть, — и не увидим результата, но, скорее всего, какие-нибудь разумные двуногие будут зачарованно следить за полетом каких-нибудь крылатых существ и размышлять о смысле существования.

Если происхождение жизни в горниле древней Земли не так маловероятно, как когда-то полагали ученые (подробнее об этом во второй части книги), а большинство главных эволюционных приобретений возникали неоднократно, то резонно предположить, что разумные существа возникнут где-нибудь в другом месте нашей Вселенной. Резонно-то резонно, но лично меня все равно грызут сомнения. Все пышное многообразие жизни у нас на Земле возникло за последние 600 миллионов лет, то есть примерно за шестую часть общего времени ее существования. До того не было ничего, кроме бактерий и нескольких примитивных эукариот. Означает ли это, что нечто тормозило эволюцию, что было какое-то другое случайное обстоятельство, которое нужно было преодолеть, чтобы жизнь могла набрать полный ход?

Наиболее очевидный вариант такого тормоза в мире, где преобладают одноклеточные организмы, — это сложности, связанные с эволюцией крупного многоклеточного существа, клетки которого сотрудничают друг с другом, чтобы функционировать как единый организм. Но если подойти и к этому вопросу с мерилем воспроизводимости, то препятствия на пути к многоклеточности не покажутся непреодолимыми. Многоклеточные организмы, вероятно, возникали несколько (возможно, довольно много) раз. Увеличение размеров, несомненно, происходило независимо у животных и растений, а возможно, и у грибов. Сходным образом, многоклеточные колонии, возможно, неоднократно возникали у водорослей. Красные, бурые и зеленые водоросли — древние линии жизни, разошедшиеся более миллиарда лет назад, когда преобладали одноклеточные. Никакие черты организации или генетического родства не говорят о том, что многоклеточность возникала у них лишь однажды. На самом деле многие из них настолько просты, что их правильнее считать большими колониями похожих клеток, а не истинными многоклеточными организмами.

На самом базовом уровне многоклеточная колония — это просто группа клеток, которые поделились, но не разошлись. Разница между колонией и настоящим многоклеточным организмом заключается в степени специализации (дифференциации) генетически идентичных клеток. У нас, например, клетки мозга и клетки печени имеют одни и те же гены, но выполняют разные функции, «включая» и «выключая» определенные гены по мере необходимости. В этом и заключается суть специализации. Некоторый уровень дифференциации клеток есть даже у относительно простых колоний, в том числе бактериальных. На самом деле граница между колонией и многоклеточным организмом довольно туманна, и некоторые специалисты утверждают, что ряд бактериальных колоний следует считать многоклеточными организмами (хотя большинство людей назвали бы их просто слизью). Важно то, что возникновение многоклеточности, по-видимому, не было серьезным препятствием к эволюции замысловатых жизненных форм. Если эволюция завязла, то не потому, что не могла заставить клетки сотрудничать.

В первой части книги я покажу, что за всю историю жизни действительно маловероятным было только одно событие. Именно оно является причиной долгой задержки, предшествовавшей расцвету жизни. Если снова и снова прокручивать ленту жизни, то мне

кажется, что она каждый раз застревала бы в одной и той же точке. Наша планета кишела бы бактериями, и только. Переломным событием стало возникновение *эукариотической клетки* — сложной клетки, обладающей ядром. Может показаться, что такой эзотерический термин, как «эукариотическая клетка», — это не ответ, а увертка, но факт остается фактом — все истинные многоклеточные организмы, включая нас с вами, состоят только из эукариотических клеток. Все растения, животные, грибы и водоросли — эукариоты. Большинство ученых сходится в том, что эукариоты возникли лишь однажды. Несомненно, что все ныне известные эукариотические организмы родственны, то есть у них был общий генетический предок. Если снова приложить правила вероятности, то происхождение эукариотических клеток выглядит гораздо менее вероятным, чем возникновение многоклеточности, полета, зрения и разума. Оно выглядит как истинная случайность, непредсказуемая, как удар астероида.

При чем тут митохондрии, спросите вы. А при том, что все эукариоты либо имеют митохондрии, либо когда-то имели их. До недавнего времени митохондрии считались малосущественным фактом эволюции эукариот, мелким конструкторским улучшением, а не технологическим прорывом. По-настоящему важным считалось появление «истинного» ядра, по которому эукариоты и получили свое название. Теперь картина эволюции рассматривается по-другому. Последние исследования показывают, что приобретение митохондрий означало нечто большее, чем подключение к надежному источнику энергии уже сформировавшейся сложной клетки с ядром, полным генов. Нет, именно это событие, и только оно, сделало возникновение сложной клетки возможным. Если бы не союз с митохондриями, на свете не было бы ни нас, ни какой-либо другой разумной или даже многоклеточной жизни. И потому философская проблема случайности сводится к сугубо практическому вопросу: а как же возникли митохондрии?

1. Эволюционная пропасть

Пропасть между бактериями и эукариотами больше, чем любое другое биологическое различие. Даже если мы неохотно признаем бактериальные колонии истинными многоклеточными организмами, это не изменит того факта, что уровень их организации крайне низок. Вряд ли дело в недостатке времени или возможностей. Бактерии доминировали на Земле два миллиарда лет, заселив за это время все мыслимые места обитания (а также несколько немислимых). С точки зрения биомассы они перевешивают все многоклеточные организмы вместе взятые. Тем не менее по какой-то причине бактерии так и не стали настоящими многоклеточными организмами, то есть такими, многоклеточность которых без колебаний признал бы каждый. Эукариотические клетки появились гораздо позже (по крайней мере, согласно традиционной точке зрения), но за какие-то несколько сотен миллионов лет — куда меньший промежуток времени, чем тот, что был в распоряжении бактерий, — дали начало великому всплеску жизни, которая сегодня нас окружает.

Нобелевский лауреат Кристиан де Дюв^[18] давно интересовался возникновением и эволюцией жизни. В мудрой книге-завещании *Life Evolving* («Эволюционирующая жизнь») он предположил, что происхождение эукариот было связано не с каким-то маловероятным событием, а с эффектом «бутылочного горлышка» (bottleneck), иными словами, почти неизбежным следствием относительно внезапных изменений условий окружающей среды, а именно повышения содержания кислорода в атмосфере и мировом океане. Одна форма протоэукариот случайно оказалась лучше приспособлена к этим изменениям и, быстро пройдя через «бутылочное горлышко», обратила новые условия себе на пользу. Эта форма стала процветать, а хуже адаптированные формы вымерли, что и дало обманчивое впечатление случайности. Вероятность этого варианта зависит от того, в какой именно последовательности происходили эволюционные события и какое именно давление отбора испытывали организмы. Конечно, какое именно давление отбора испытывали организмы два миллиарда лет назад, мы никогда не сможем знать наверняка. Тем не менее, как я уже говорил во введении, с помощью современных молекулярно-биологических исследований вполне возможно исключить некоторые варианты, и тогда в нашем распоряжении останется значительно менее пространственный список того, что действительно могло иметь место.

Я безмерно уважаю де Дюва, но его теория «бутылочного горлышка» не кажется мне убедительной. Она слишком абстрактна, ей не хватает конкретности. Против нее свидетельствует само бесконечное разнообразие жизни, в которой находится место практически всему. Не может быть, чтобы весь мир изменился в одночасье; наверняка в нем сохранялось множество разнообразных ниш. Важнее всего, наверное, следующий аргумент: бескислородные (аноксические) местообитания, а также местообитания, в которых кислород присутствует в небольшом количестве (гипоксические местообитания), никуда не делись и по сей день. Выживание в таких местообитаниях требует совершенно иных биохимических «навыков», чем жизнь в избытке кислорода. Тот факт, что некоторые эукариоты существовали уже тогда, не должен был помешать эволюции «других» эукариот, например в застойном иле на дне океанов. Тем не менее этого не произошло. Невероятно, но одноклеточные эукариоты, живущие в бескислородных местообитаниях, — родственники организмов, живущих на «свежем воздухе». На мой взгляд, исключительно маловероятно, что

первые эукариоты были настолько эволюционно успешны, что вытеснили своих конкурентов отовсюду, в том числе из местообитаний, в которых они сами жить не могли. В конце концов, не вытеснили же они бактерии. Они заняли место рядом с ними, открыли для себя новые экологические ниши и заселили их. На мой взгляд, параллелей нет и на других уровнях. И если эукариоты стали виртуозами кислородного дыхания, это не значит, что оно исчезло у бактерий. Разнообразные бактерии существуют миллиарды лет, несмотря на постоянную беспощадную конкуренцию за одни те же ресурсы.

Давайте рассмотрим один конкретный пример — метаногены. Эти прокариоты ^[19] сводят концы с концами, продуцируя метан из водорода и углекислого газа. Остановимся на этом примере чуть подробнее, так как метаногены еще понадобятся нам в дальнейшем. Так вот, для метаногенов проблема заключается в том, что хотя углекислого газа хоть пруд пруди, с водородом дела обстоят иначе. Он быстро вступает в реакцию с кислородом, образуя воду, и поэтому в богатых кислородом местообитаниях долго не живет. Поэтому метаногены выживают только там, где у них есть доступ к водороду. Обычно это местообитания, где кислорода нет совсем, или где постоянная вулканическая деятельность пополняет запасы водорода быстрее, чем он используется. Однако метаногены не единственные бактерии, которые используют водород. Более того, они делают это не слишком-то эффективно. Еще одни бактерии — *сульфатовосстанавливающие бактерии* — живут за счет того, что преобразуют (или восстанавливают) сульфат, превращая его в сероводород — газ с характерным запахом тухлых яиц (а если точнее, то, конечно, тухлые яйца пахнут сероводородом). Для этого они тоже могут использовать водород и обычно опережают метаногенов в соперничестве за его скудные ресурсы. Несмотря на это, метаногены существуют уже три миллиарда лет в разнообразных экологических нишах, где сульфатовосстанавливающим бактериям по разным причинам делать нечего (обычно потому, что там нет сульфата). Например, они не могут существовать в бедных сульфатом пресноводных озерах, и метаногены процветают в иле на дне таких озер, а также в болотах. Не случайно испускаемый ими метан также называют болотным газом. Иногда он вспыхивает и загадочным синим пламенем пляшет над болотом; это явление, известное как блуждающие огоньки, объясняет многие случаи встреч с духами и летающими тарелками. Но результаты деятельности метаногенов далеко не столь эфемерны, как блуждающие огоньки. Сторонники перехода с нефти на газ могут поблагодарить метаногенов, ведь именно они создали практически весь запас природного газа. Метаногены также встречаются в кишечнике скота и даже людей, так как в кишках крайне мало кислорода. Особенно хорошо метаногенам живется в организме вегетарианцев, так как трава и растительность вообще бедна соединениями серы. Мясо гораздо богаче серой, и у плотоядных животных метаногенов, как правило, замещают сульфатовосстанавливающие бактерии. Измените рацион, и разница даст о себе знать, хотя в приличном обществе вам об этом не скажут.

Я завел разговор о метаногенах в доказательство того, что они, не проскочив первыми через «бутылочное горлышко», все же выжили в определенных местообитаниях. Вообще, редко бывает, что проигравшие полностью исчезают с лица Земли, а опоздавшим не достается хотя бы клочка земли. Более раннее возникновение полета у птиц не помешало появлению активного полета у рукокрылых, которые стали вторым по числу видов отрядом млекопитающих. Водоросли не исчезли с приходом растений, сосудистые растения не вытеснили мхи. Даже массовые вымирания редко приводят к исчезновению целых классов организмов. Пусть динозавры вымерли, но рептилии все еще среди нас, несмотря на

жесткую конкуренцию со стороны птиц и млекопитающих. Мне кажется, что единственное в эволюции «горлышко бутылки», сравнимое по масштабу с возникновением эукариотической клетки по де Дюву, — это происхождение самой жизни. Возможно, она возникла лишь однажды, а может быть, несколько раз, но осталась только одна форма (то есть она тоже прошла через бутылочное горлышко). Возможно... но это плохой пример, потому что это просто-напросто неизвестно. Наверняка можно сказать лишь одно — все современные формы жизни произошли от одного прародителя. Кстати говоря, становится сомнительной гипотеза о том, что нашу планету заселяли, волна за волной, пришельцы из космоса. Подобный взгляд, у которого есть свои приверженцы, несовместим с глубинным биохимическим родством всех известных форм земной жизни.

Если происхождение эукариотической клетки и не было связано с эффектом бутылочного горлышка, то оно, скорее всего, было крайне маловероятным событием. Может быть, будучи сам многоклеточным эукариотом, я сужу предвзято, но я не верю, что бактерии когда-либо поднимутся к вершинам сознания или вообще продвинутся дальше слизи, здесь или где бы то ни было во Вселенной. Нет, секрет сложной жизни заключается в химерной природе эукариотической клетки — «многообещающего монстра», родившегося 2000 миллионов лет назад. Это событие впечатано в основы нашей организации и по сей день определяет нашу жизнь.

Гипотезу «многообещающих монстров»^[20] выдвинул Рихард Гольдшмитд в 1940 г. (в том же году Освальд Эвери показал, что гены состоят из ДНК). С тех пор одни поносят Гольдшмитда как фантазера, а другие превозносят как героического антидарвиниста. На самом деле он не заслуживает ни того ни другого клейма, так как его теория не является ни невозможной, ни антидарвинистской. Гольдшмитд утверждал, что постепенное накопление мелких генетических изменений — *мутаций* — играет важную роль, но объясняет только внутривидовую изменчивость, а не происхождение новых видов. Он полагал, что генетические различия между видами не могли возникнуть за счет последовательных мелких мутаций. Для этого требовались «макромутации» — громадные скачки через «генетическое пространство», то есть через пропасть между двумя разными генетическими последовательностями. При этом он отдавал отчет в том, что случайные макромутации — внезапные существенные изменения генетической последовательности — должны в большинстве случаев порождать нежизнеспособных уродов. Потому-то он и окрестил предполагаемую жизнеспособную форму, появляющуюся, возможно, один раз на миллион макромутаций, «многообещающим монстром», понимая под этим удачный исход большого и неожиданного генетического изменения. «Многообещающий монстр» — это такой монстр, которого мог бы создать в лаборатории безумный гений после многих лет бесплодных усилий и сводящих с ума неудач. Теперь мы знаем, что виды не возникают за счет макромутаций (по крайней мере, виды многоклеточных животных; у бактерий, как утверждала Линн Маргулис, такое не исключено). Тем не менее мне кажется, что слияние двух геномов, которое привело к возникновению первой эукариотической клетки, гораздо логичнее считать результатом макромутации, давшей миру «многообещающего монстра», чем следствием мелких генетических шажков.

Так каким же монстром был первый эукариотический организм и почему его возникновение было столь маловероятным? Чтобы найти ответы на эти вопросы, мы должны подумать о природе эукариотических клеток и о том, чем они так сильно отличаются от бактерий. Я уже немного говорил об этом во введении, но теперь пришло

время всерьез задуматься о масштабе различий и заглянуть в пропасть, разделяющую бактерий и эукариот.

Различия между бактериями и эукариотами

По сравнению с бактериями, большинство эукариотических клеток — великаны. Бактерии редко превышают несколько тысячных долей миллиметра (микрон) в длину. Напротив, хотя среди эукариот и встречаются малыши размером с бактерию (так называемые *пикоэукариоты*), большинство из них крупнее в десятки и сотни раз. Иными словами, объем клетки эукариот больше, чем у бактерий, в 10 000–100 000 раз.

Однако важен не только размер. Первостепенная черта эукариот, по которой они и получили свое греческое название, — это наличие «настоящего» ядра. Как правило, оно представляет собой сферическую плотную массу завернутой в белки ДНК, окруженную двойной мембраной. Вот вам уже три больших отличия от бактерий. Во-первых, у бактерий вообще нет ядра (или есть примитивное ядро, не окруженное мембраной). Поэтому бактерии и называют «прокариотами» (от греческого «до ядра»). В принципе не исключено, что ученые поторопились — есть мнение, что клетки с ядром ничуть не менее древние, чем без него. Однако большинство специалистов сходятся на том, что прокариотам вполне подходит их название, так как они действительно возникли раньше, чем клетки с ядром (эукариоты).

Второе большое различие между бактериями и эукариотами — размер их геномов (напомню, что геном — это совокупность генов). У бактерий обычно гораздо меньше ДНК, чем даже у самых простых одноклеточных эукариот, таких как дрожжи. Эту разницу можно выразить количественно либо через общее число генов (тогда разница составляет сотни или тысячи генов), либо через общее количество ДНК, так называемый С-уровень, который измеряется в «буквах» ДНК. Он включает не только гены, но и участки *некодирующей ДНК* — то есть те участки ДНК, которые не кодируют белки и поэтому не могут считаться «генами». Различия как в числе генов, так и в С-уровне говорят сами за себя. Одноклеточные эукариоты (например, дрожжи) имеют в несколько раз больше генов, чем большинство бактерий, а люди, наверное, раз в двадцать больше. Разница в общем количестве ДНК еще более значительна, так как эукариоты имеют гораздо больше некодирующей ДНК, чем бактерии. Общее количество ДНК у эукариот на пять порядков (!) выше, чем у бактерий. Геном крупной амебы *Amoeba dubia* более чем в 200 000 раз больше, чем геном мелкого эукариотического организма *Encephalitozoon cuniculi*. Столь широкий разброс не связан ни с общим числом генов, ни со сложностью организации. У *Amoeba dubia* в 200 раз больше ДНК, чем у человека, хотя генов у нее гораздо меньше, а устроена она (надеюсь, никто не станет спорить) значительно проще. Это странное явление получило название С-парадокса^[21]. Имеет ли некодирующая ДНК какое-либо значение для эволюции, непонятно. Некоторое ее количество, несомненно, имеет такое значение, но эволюционная роль огромной ее части остается загадкой, и совершенно непонятно, зачем амебе столько ДНК (мы вернемся к этому в четвертой части книги). Тем не менее факт остается фактом (и требует объяснения): у эукариот обычно на несколько порядков больше ДНК, чем у прокариот. Это влечет за собой определенные затраты. Энергия, необходимая для копирования всей этой «лишней» ДНК и обеспечения точности копирования, влияет на скорость и условия деления клеток. Последствия этого мы обсудим чуть позже.

Третье существенное отличие касается упаковки и организации ДНК. Как я уже говорил

во введении, большинство бактерий имеет одну замкнутую в кольцо хромосому. Она заякорена на клеточной стенке, но при этом свободно плавает по клетке, готовая к быстрой репликации. Бактерии также держат в карманах генетическую мелочь в виде плазмид — мелких колечек ДНК. Они реплицируются независимо, и одна бактерия может передавать их другой. Ежедневно обмениваясь плазмидами, бактерии как бы расплачиваются мелочью. Это объясняет, например, то, почему гены, отвечающие за устойчивость к определенному лекарству, могут так быстро распространиться в популяции бактерий — одна монета может побывать за день в двадцати разных карманах. Возвращаясь к их главному банку генов (кольцевой хромосоме): бактерии редко «заворачивают» основную хромосому в белки, их гены — «голые», а значит, легкодоступные — так сказать, текущий, а не сберегательный счет. Бактериальные гены, как правило, организованы в группы, которые служат сходной цели и выступают в качестве функциональных единиц (*оперонов*). Напротив, среди эукариотических генов порядка нет. Эукариотические клетки имеют довольно много отдельных линейных хромосом; обычно они двойные, то есть образуют пары эквивалентных хромосом (у человека, например, 23 пары хромосом). У эукариот гены расположены на этих хромосомах фактически случайным образом; хуже того, они часто разбиты на короткие участки, перемежаемые длинными участками некодирующей ДНК. Чтобы построить белок, часто приходится сначала считывать длинный отрезок, и только потом определенные последовательности вырезаются и соединяются вместе, так что получается осмысленная последовательность, кодирующая белок.

Эукариотические гены не только случайно расположены и разбиты на фрагменты, до них еще и не так просто добраться. Доступ к генам блокируют гистоны, в которые завернута хромосома. Если ДНК надо реплицировать во время деления клетки, или если гены надо скопировать во время изготовления матрицы для синтеза белков, конфигурация гистонов должна быть изменена так, чтобы ДНК стала доступной. Этот процесс контролируется белками, которые называются факторами транскрипции.

В целом геном эукариот устроен крайне сложно, и одни примечания к тому, что нам о нем известно, заполнили бы целую библиотеку. Еще один аспект его запутанной организации мы затронем в пятой части книги (это половой процесс, который у бактерий не встречается). Пока что, однако, нужно хорошо усвоить одну вещь — за всю эту сложность приходится расплачиваться энергетическими затратами. Если у бактерий все процессы, как правило, просты, эффективны и поставлены на поток, то эукариоты не ищут легких путей.

Много шкафов и один скелет

Эукариотические клетки очень отличаются от бактерий и за пределами ядра. Кто-то когда-то пошутил, что у эукариотических клеток внутри полно «всяких штучек» (рис. 2).

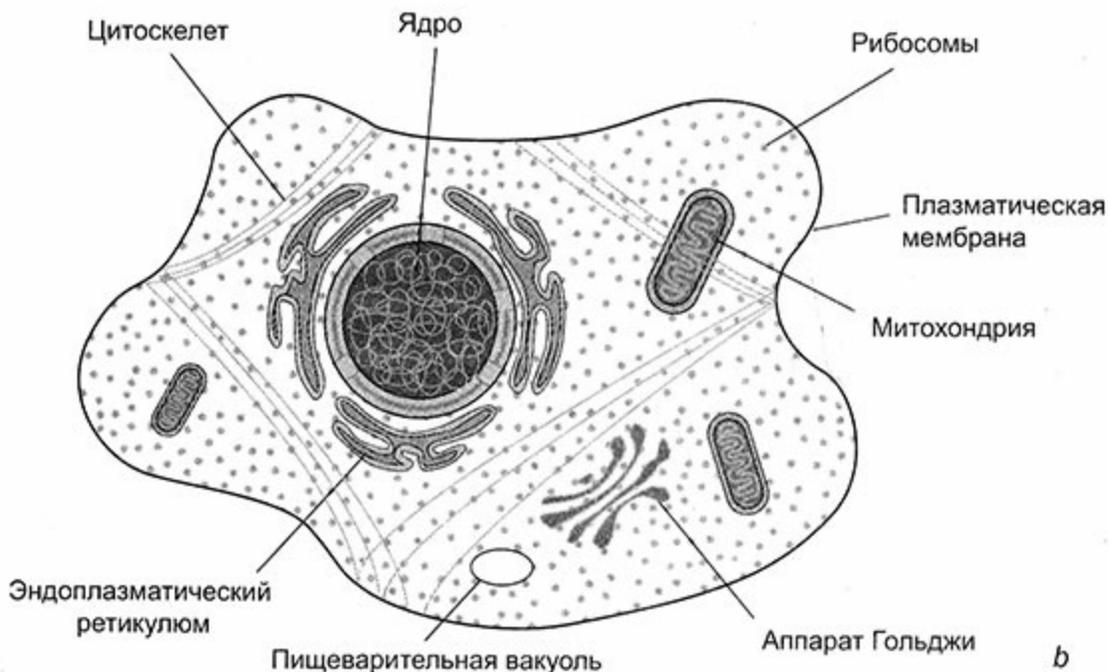
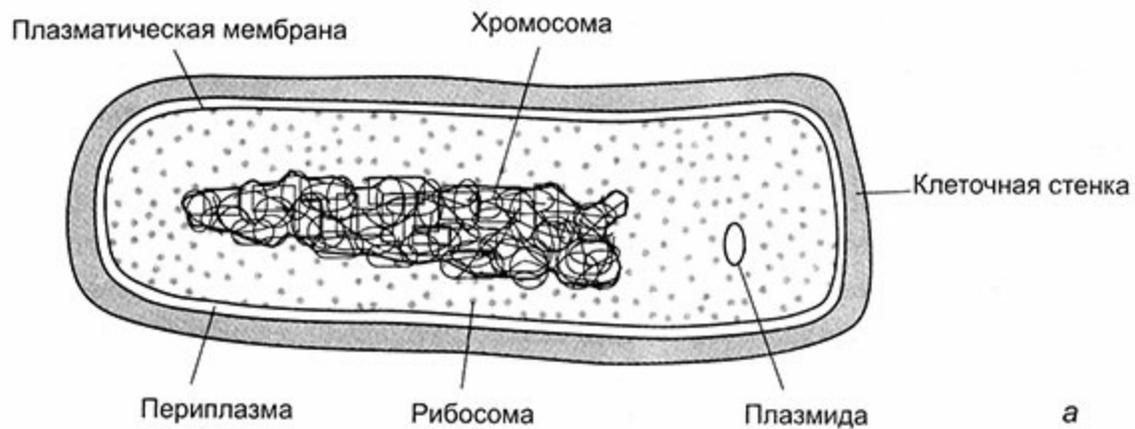


Рис. 2. Схема строения бактериальной клетки (я) и эукариотической клетки (б). Рисунки выполнены без соблюдения масштаба; на самом деле бактерия на рис. а примерно такого же размера, как митохондрия на рис. б. Для наглядности на схеме эукариотической клетки показаны далеко не все мембранные структуры; в реальности отличия во внутренней структуре клеток еще более выражены. Бактерии известны своей «непроницаемостью» — разглядеть какие-либо подробности их строения очень трудно даже под электронным микроскопом

Большая часть этих «штучек» — мембранные структуры, представляющие собой очень тонкие сэндвичи, состоящие из молекул жиров (липидов). Мембраны образуют везикулы, трубочки, цистерны и стопки цистерн («шкафы»), которые физически отграничены липидным барьером от водянистого цитозоля. Разные мембранные системы специализируются на выполнении разных задач, таких как сборка клеточных структур, производство энергии, транспорт, хранение и деструкция. Интересно, что при всем разнообразии размеров и форм в основе строения большинства «шкафов» эукариотической клетки лежит простой мембранный пузырек, просто иногда он удлинен и сплюснен, иногда вытянут в трубочку, а иногда остается просто пузырьком. Самое неожиданное заключается в

том, что ядерная мембрана, которая выглядит как сплошная двуслойная оболочка, заключающая в себе ядро, на самом деле состоит из скрепленных вместе крупных уплощенных везикул, которые, как ни странно, непрерывно переходят в другие мембранные структуры клетки. Таким образом, ядерная мембрана отличается по структуре от внешних мембран клетки, всегда представленных непрерывным одинарным (или двойным) слоем.

Кроме того, в клетке есть органеллы, например митохондрии или хлоропласты (у растений и водорослей). Хлоропласты заслуживают отдельного упоминания. Они отвечают за фотосинтез, в процессе которого солнечная энергия переводится в «клеточную валюту» — биологические молекулы, обладающие собственной химической энергией. Как и митохондрии, хлоропласты имеют бактериальное происхождение, но в отличие от митохондрий они произошли от *цианобактерий* — единственной группы бактерий, способных к настоящему фотосинтезу с образованием кислорода. Примечательно, что и митохондрии и хлоропласты, некогда бывшие свободноживущими бактериями, по сей день сохранили несколько свидетельств былой независимости, в том числе небольшой контингент собственных генов. И митохондрии и хлоропласты вовлечены в процесс производства энергии для «своей» клетки. Обе эти органеллы существенно отличаются от других мембранных структур эукариотических клеток, и эти различия ставят их особняком. Как и ядро, митохондрии и хлоропласты одеты двойной мембраной, но, в отличие от ядерной мембраны, их мембраны образуют сплошной непрерывный барьер. Двойные мембраны указывают на бактериальное происхождение митохондрий и хлоропластов наряду с такими признаками, как своя ДНК, свои рибосомы, своя система сборки белков и полуавтономный характер деления.

В отличие от эукариотических клеток, у которых внутри «полно всяких штучек», бактерии «непроницаемы». Совершенно непонятно, что они таят внутри себя. Многочисленных внутренних мембранных систем, характерных для эукариот, у бактерий нет. Все, что у них есть в этом плане, это одинарная внешняя плазматическая мембрана. Иногда она образует складки, которые придают клетке хоть какую-то видимую текстуру. Тем не менее разнообразные мембраны эукариот и скудные мембраны бактерий имеют одно и то же базовое строение. Они состоят из молекул липидов, имеющих водорастворимые головки (состоящие из глицерол-3-фосфата), связанные с несколькими хвостами (длинными цепями остатков жирных кислот), растворимыми только в масле. И так же как моющие средства естественным образом распадаются на мелкие капли, химическая структура липидов позволяет им самоорганизовываться в липидные бислои, или мембраны, в которых хвосты жирных кислот находятся внутри, а водорастворимые головки торчат наружу с обеих сторон. Единообразие строения мембран у бактерий и эукариот является для биохимиков неоспоримым доводом в пользу общего происхождения этих организмов.

Прежде чем мы попробуем понять, о чем же говорят все эти сходства и различия, давайте закончим нашу обзорную экскурсию по эукариотической клетке. Мы пока не затрагивали еще два отличия эукариот от бактерий, и сейчас мне хотелось бы на них остановиться. Во-первых, помимо мембранных структур и органелл, эукариотические клетки имеют внутренний белковый каркас — цитоскелет. Во-вторых, в отличие от бактерий, эукариоты не имеют клеточной стенки, во всяком случае, клеточной стенки бактериального типа (клеточная стенка есть у растений, а также некоторых водорослей и грибов, но она очень отличается от бактериальной и возникла значительно позже).

Внутренний цитоскелет и внешняя клеточная стенка устроены принципиально по-

разному, но имеют сходное назначение — обеспечение структурной поддержки. Сходным образом опорную функцию у животных могут выполнять столь разные образования, как хитиновый экзоскелет насекомых и наш с вами скелет. Клеточные стенки бактерий варьируют по структуре и составу, но, в общем, они позволяют им сохранять форму, то есть не раздуваться, рискуя лопнуть, и не сжиматься, рискуя сплющиться, при резких изменениях окружающей среды. Кроме того, клеточная стенка бактерий служит основой для заякоривания хромосомы, а также разнообразных локомоторных приспособлений, таких как бактериальные жгутики. Напротив, эукариотические клетки обычно имеют гибкую внешнюю мембрану, которую стабилизирует внутренний цитоскелет. Сам же цитоскелет вовсе не является неизменным, а постоянно находится в процессе сборки и разборки (что требует больших энергетических затрат). Благодаря этому цитоскелет, в отличие от клеточной стенки, очень динамичен. Это означает, что эукариотические клетки (по крайней мере, клетки простейших) пусть и уступают бактериям в прочности, однако имеют неоспоримое преимущество: они могут менять форму тела и притом очень активно. Классический пример — амеба, ползущая по субстрату и поглощающая пищу за счет *фагоцитоза*. Временные выросты клетки (псевдоподии, или «ложноножки») обтекают добычу, а потом смыкаются, образуя пищеварительную вакуоль. Стабильность псевдоподий возможна благодаря динамическим изменениям цитоскелета. Они сливаются так легко, потому что липидные мембраны изменчивы, как мыльные пузыри, и могут легко отпочковать от себя пузырек, а затем снова с ним слиться. Способность менять форму тела и поглощать пищу за счет фагоцитоза позволила одноклеточным эукариотическим организмам стать настоящими хищниками, а бактериям такая возможность недоступна.

Неторная дорога: от бактерий до эукариот

Эукариотические клетки и бактерии состоят, в сущности, из одних и тех же стройматериалов — нуклеиновых кислот, белков, липидов и углеводов. Их генетический код организован одинаково, а липиды мембран очень похожи. Ясно, что они имеют общего предка. С другой стороны, эукариоты отличаются от бактерий практически во всех аспектах структуры. Эукариотические клетки в среднем имеют в 10 000–100 000 раз больший объем, чем бактерии. Они содержат ядро, многочисленные мембраны и органеллы. Как правило, у них на много порядков больше генетического материала, чем у бактерий; их гены разбиты на короткие беспорядочно расположенные участки. Их хромосомы линейные, а не кольцевые, и упакованы в белки-гистоны. Большинство эукариот размножаются — по крайней мере, иногда — половым путем. Опорную функцию в их клетках выполняет динамичный цитоскелет, а клеточной стенки может и не быть, и тогда они могут поглощать пищу путем фагоцитоза, захватывая, например, целые бактерии.

Митохондрии, один из пунктов этого каталога различий, могут показаться малосущественным дополнением. Как мы скоро увидим, это не так. Но пока что перед нами встает вопрос: почему эукариоты совершили столь сложное эволюционное путешествие, а бактерии за четыре миллиарда лет почти не изменились?

Происхождение эукариотической клетки — одна из самых животрепещущих биологических тем, одно из «великих исторических рандеву», по выражению Ричарда Докинза^[22]. Наука и домысел смешались тут в идеальной пропорции, что и порождает страстные споры ученых, которым якобы подобает быть беспристрастными. Действительно,

иногда кажется, что каждая новая порция свежих данных позволяет предложить новую гипотезу для объяснения эволюционных корней эукариотической клетки. Эти гипотезы традиционно подразделяются на две группы: те, которые объясняют происхождение эукариот через слияния разнообразных бактериальных клеток, и те, которые считают, что большинство эукариотических признаков возникли благодаря эволюции эукариотической клетки, и для их объяснения не требуется допускать такого большого числа слияний. Как я говорил во введении, Линн Маргулис утверждала, что и митохондрии и хлоропласты произошли от свободноживущей бактерии. Она также утверждала, что некоторые другие черты эукариотической клетки, включая цитоскелет с его организующими центрами — центриолями — тоже произошли за счет слияния с бактериями, но в этом вопросе она менее убедительна. Проблема в том, что сходство клеточных структур с какими-то бактериями может быть связано с двумя вещами. Во-первых, здесь может иметь место эволюционная преемственность (однако эндосимбионт упростился до неузнаваемости, и его эволюционные корни почти незаметны). Во-вторых, возможен и такой вариант: сходства в строении могут объясняться конвергентной эволюцией, когда при одинаковом давлении отбора неизбежно возникают сходные структуры (так, число инженерных решений одной и той же проблемы ограничено; мы обсуждали эту проблему чуть раньше). Установить происхождение таких клеточных структур, как цитоскелет, который, в отличие от хлоропластов и митохондрий, не имеет собственного генома, очень трудно. А не проследив генеалогию, трудно доказать, имеет ли органелла симбиотическое происхождение или она возникла уже у эукариот. Большинство биологов придерживается самого простого взгляда: все особенности строения эукариотической клетки, кроме митохондрий и хлоропластов, представляют собой «изобретения» эукариот.

Чтобы найти выход из этого лабиринта противоречий, рассмотрим лишь две альтернативные гипотезы происхождения эукариотической клетки, которые кажутся мне наиболее вероятными. Это «традиционная» гипотеза и «водородная» гипотеза. Традиционный подход во многом вытеснил исходные идеи Линн Маргулис и в современном виде в основном является детищем оксфордского биолога Тома Кавалье-Смита. Мало кто из исследователей может сравниться с Кавалье-Смитом в тонком понимании молекулярных структур клетки и их эволюционных связей, и именно он предложил множество важных (и дискуссионных) теорий эволюции клетки. Водородная гипотеза — это нечто совершенно иное. Ее страстным апологетом является Билл Мартин, американский биохимик, ныне работающий в Университете имени Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия). Мартин, генетик по образованию, предпочитает биохимические, а не структурные подходы к разгадке тайны происхождения эукариот. Его идеи зачастую парадоксальны и вызывают весьма бурную, чтобы не сказать ядовитую, реакцию в некоторых кругах. Тем не менее они основаны на строгой экологической логике, от которой нельзя так просто отмахнуться. Авторы этих двух гипотез нередко схлестываются на конференциях; их споры, невольно наводящие на воспоминания о профессоре Челленджере^[23], придают происходящему привкус викторианской мелодрамы. На протяжении всего заседания Лондонского королевского общества в 2002 г., посвященного проблемам происхождения эукариотической клетки, Кавалье-Смит и Мартин вели оживленную дискуссию, и я был немало поражен, когда через несколько часов после ее окончания встретил их в местном пабе, где они по-прежнему спорили до хрипоты.

2. В поисках предка

Каким образом эукариоты произошли от бактерий? Согласно традиционным воззрениям, путем последовательных небольших изменений: бактерия постепенно превращалась в примитивную эукариотическую клетку со всеми характерными признаками современных эукариот, кроме митохондрий. Но что это были за изменения? И где началась дорога, по которой эукариоты перешли через глубокую пропасть, отделяющую их от бактерий?

Том Кавалье-Смит утверждает, что ключевым шагом, который привел к возникновению эукариот, стало катастрофическое событие — утрата клеточной стенки. Оксфордский английский словарь сообщает нам, что «катастрофа» означает «бедственную судьбу» или «событие, влекущее за собой нарушение устоявшегося порядка вещей». В случае бактерий, утративших клеточную стенку, любое из этих определений может оказаться справедливым. Большинство лишенных клеточной стенки бактерий крайне уязвимы и имеют мало шансов на выживание за пределами уютной чашки Петри. И все же бедственная судьба постигает их не так уж редко. В природных условиях бактерии теряют клеточную стенку довольно часто. Это может происходить за счет мутаций или «диверсии извне» — действие некоторых антибиотиков (например, пенициллина) как раз и основано на том, что они блокируют образование клеточной стенки. Бактерии, ведущие «химическую войну» с другими бактериями, вполне могли научиться вырабатывать такие вещества. Это вполне допустимое предположение, ведь многие новые антибиотики по сей день выделяют из бактерий и грибов. Итак, первый шаг — катастрофическая утрата клеточной стенки — был вполне вероятным. Как насчет следующего — выживания и нарушения порядка вещей?

Как мы говорили в предыдущей главе, клеточная стенка — довольно неудобная штука, и избавление от нее в принципе сулит большие преимущества. Одно из них — способность менять форму тела и поглощать пищу за счет фагоцитоза. Согласно Кавалье-Смиту, именно фагоцитоз отличает эукариот от бактерий. Бактерия, решившая проблему внутренней опоры и локомоции, несомненно, могла бы нарушить устоявшийся порядок вещей. Тем не менее существование бактерий без клеточной стенки долгое время казалось фокусом на грани волшебства. Полагали, что у бактерий нет внутреннего цитоскелета, а если это так, то будущие эукариоты должны были «сделать» свой сложный скелет за одно поколение или вымереть. На самом деле это предположение было ни на чем не основано. В 2001 г. в престижных научных журналах *Cell* и *Nature* были опубликованы две новаторские работы: Лора Джонс и ее оксфордские коллеги, а также Фусинита ван ден Энт и ее кембриджские коллеги показали, что некоторые бактерии имеют и цитоскелет, и клеточную стенку — так сказать, носят и ремень, и подтяжки, как один из героев фильма «Однажды на Диком Западе». («Как можно доверять человеку, который не доверяет даже собственным штанам?») — говорит ему Генри Фонда). Однако бактериям, в отличие от плохо кончившего ковбоя, действительно нужно и то и другое.

Многие бактерии имеют сферическую форму (*кокки*), но есть также палочковидные (*бациллы*), нитевидные и спиралевидные бактерии. Встречаются среди них и оригиналы, имеющие треугольную или квадратную форму. Относительные преимущества разных форм клетки — интересная тема для исследований, но общее правило, по-видимому, таково: сферическая форма тела является исходной, а все остальные варианты требуют внутренней

поддержки. Несферические бактерии имеют белковые филаменты, очень похожие по микроскопическому строению на подобные структуры эукариот — дрожжей, растений, людей. И в том и в другом случае волокна цитоскелета состоят из белка, подобного актину (он наиболее известен своей ролью в сокращении мышц). У несферических бактерий эти филаменты скручены в спиралевидную структуру, лежащую под плазматической мембраной и, очевидно, выполняющую опорную функцию. Во всяком случае, после удаления из генома генов, кодирующих белки этих филаментов, палочковидные бактерии становятся кокками. Отпечатки, напоминающие бацилл, найдены в отложениях, которым 3500 миллионов лет, а значит, цитоскелет в принципе мог появиться вскоре после появления первых клеток. Это заставляет нас поставить вопрос диаметрально противоположным образом. Если цитоскелет был всегда, почему лишь немногие бактерии могут существовать без клеточной стенки? Мы вернемся к этой теме в третьей части книги, а пока что давайте ограничимся обсуждением возможных последствий.

Археи — недостающее звено?

Без клеточной стенки успешно обходятся только две группы клеток — сами эукариоты и археи. *Археи (Archaea)* — совершенно удивительная группа прокариотических организмов. Они были открыты Карлом Вёзе и Джорджем Фоксом в Университете Иллинойса в 1977 г. Их название происходит от греческого слова со значением «древний». Собственно говоря, большинство архей все же имеет клеточную стенку, но она довольно сильно отличается по химическому составу от клеточной стенки бактерий, а некоторые археи (например, *Thermoplasma*, известная своей любовью к кислотным ваннам) лишены ее совсем. Интересно, что пенициллин не влияет на синтез клеточной стенки архей, что свидетельствует в пользу предположения о том, что клеточные стенки могли быть мишенью в химических войнах бактерий. Как и бактерии, археи — мелкие организмы (обычно несколько микрометров в диаметре), лишенные настоящего ядра и имеющие одну кольцевую хромосому. Археи имеют разнообразную форму, а значит, можно предположить, что у них есть какой-то цитоскелет. Одна из причин, по которой археи были обнаружены лишь недавно, заключается в том, что они преимущественно «экстремофилы», обитатели необычных и потайных местообитаний — от кипящей кислоты (*Thermoplasma*) до застойных болот (метаногены). К вящей досаде нефтяников, археи встречаются даже в нефтяных скважинах, где портят нефть, так как повышают содержание серы, а это способствует коррозии обсадных труб и других металлических конструкций. Даже Гринпис вряд ли додумался бы до более хитроумного способа насолить нефтедобывающей отрасли.

Открытие архей в 1977 г. было на самом деле открытием в кавычках. Некоторые из них к тому времени были известны уже несколько десятков лет (особенно археи из нефтяных месторождений и образующие болотный газ метаногены), но из-за маленького размера и отсутствия ядра их неизменно принимали за бактерии. Архей не столько открыли, сколько выделили в особую систематическую группу. Некоторые исследователи по сей день упорно относят архей к бактериям, считая их одной из групп этих разнообразных прокариот. Однако тщательные исследования Вёзе и других убедили большинство беспристрастных ученых в том, что археи действительно коренным образом отличаются от бактерий, и строение клеточных стенок — далеко не единственная отличительная черта. Теперь мы знаем, что около 30 % генов архей уникальны. Некоторые гены, отвечающие за разнообразные формы

метаболизма (например, образование метана) и клеточные структуры (например, липиды мембран), не встречаются ни у каких бактерий. Этих отличий достаточно для выделения архей в отдельный «домен» — группу самого высокого ранга в классификации живых существ. Теперь мы считаем, что все живые существа можно подразделить на три домена — бактерии, археи и эукариоты. Бактерии и археи — прокариотические организмы, а все эукариоты имеют настоящее ядро.

Несмотря на любовь к экстремальным местообитаниям и ряд уникальных характеристик, археи также обладают мозаичным набором «бактериальных» и «эукариотических» признаков. Я обдуманно сказал «мозаичным», так как многие из этих признаков представляют собой автономные модули, кодируемые группой генов, которые работают единым блоком (например, гены, отвечающие за синтез белков или за энергетический метаболизм). Эти индивидуальные модули складываются, как кусочки мозаики, в единый план строения организма. В случае архей некоторые кусочки похожи на те, что используют эукариоты, а другие напоминают те, что есть у бактерий. Такое впечатление, что они случайно выбраны из лотерейного барабана клеточных характеристик. Скажем, некоторые археи, несмотря на то что они прокариоты и под микроскопом их легко перепутать с бактериями, почти как эукариоты оборачивают свою хромосому белками-гистонами.

Параллели между археями и эукариотами этим не ограничиваются. Наличие гистонов означает, что ДНК архей не слишком легкодоступна, поэтому, как и эукариотам, им нужны сложные факторы транскрипции для копирования или транскрипции ДНК (считывания генетического кода для построения белка). Механизм генетической транскрипции архей сопоставим в деталях с аналогичным механизмом у эукариот, хотя и организован несколько проще. Между представителями этих двух групп есть сходства и в том, что касается сборки белков. Как мы видели во введении, все клетки собирают белки на миниатюрных молекулярных фабриках — рибосомах. Рибосомы в целом похожи у представителей всех трех доменов жизни, что наводит на мысль об их общем происхождении, однако отличаются целым рядом деталей. Интересно, что между рибосомами бактерий и архей больше различий, чем между рибосомами архей и эукариот. Например, токсины, такие как дифтерийный токсин, блокируют сборку белков на рибосомах как у архей, так и у эукариот, но не у бактерий. Антибиотики хлорамфеникол, стрептомицин и канамицин блокируют синтез белков у бактерий, а у архей и эукариот не блокируют. Эти закономерности объясняются различиями в способах инициации белкового синтеза и тонкой структуре самих рибосом. Между рибосомами эукариот и архей больше общего, чем между рибосомами представителей какой-либо из этих двух групп, с одной стороны, и рибосомами бактерий — с другой.

Все это говорит о том, что лучшего кандидата на роль связующего звена между бактериями и эукариотами, чем археи, нам не найти. Не исключено, дороги архей и эукариот разошлись не так уж давно, и их следует считать «сестринскими» группами. Вроде бы это подкрепляет версию Кавалье-Смита о том, что утрата клеточной стенки (возможно, у общего предка архей и эукариот) была катастрофическим событием, которое позже привело в движение эволюцию эукариот. Может быть, первые эукариоты немного напоминали современных архей. Тем не менее, как ни странно, археи так и не научились менять форму клетки, чтобы захватывать пищевые частицы, как это делают эукариоты. Вместо того, чтобы обзавестись гибким цитоскелетом, как эукариоты, археи приобрели довольно жесткую

систему мембран, оставшись почти такими же ригидными, как бактерии. На первый взгляд это означает, что для гордого звания «эукариотический организм» нужно нечто большее, чем отсутствие клеточной стенки; но, быть может, это нечто — просто образ жизни? Были ли предковые эукариоты просто археями без клеточной стенки, цитоскелет которых превратился в более динамичную опорную конструкцию, позволявшую им менять форму тела и захватывать кусочки пищи путем фагоцитоза? А может, именно так они и обзавелись митохондриями — просто поедая их? Если так, то не прячутся ли в каких-нибудь укромных уголках Земли живые окаменелости домитохондриальной эпохи — реликтовые формы похожих на архей примитивных эукариот?

Archezoa — эукариоты без митохондрий

Согласно теории, которую Кавалье-Смит выдвинул еще в 1983 г., некоторые ныне живущие одноклеточные эукариоты действительно похожи на ранних эукариот. Более тысячи видов примитивных эукариот лишены митохондрий. Многие из них, вероятно, когда-то имели митохондрии, а потом потеряли их, просто потому, что они были не нужны (эволюция быстро выбрасывает за борт ненужные признаки), однако Кавалье-Смит утверждал, что по крайней мере несколько из этих видов «первично амитохондриальны», то есть митохондрий у них никогда и не было. Большинство этих одноклеточных организмов на манер дрожжей получают энергию за счет брожения. Некоторые из них могут жить в присутствии кислорода, но большинство переносят его лишь в очень низких концентрациях, процветая в гипоксических местообитаниях. Кавалье-Смит окрестил эту гипотетическую группу *Archezoa*, отдавая должное их древности, «животному» образу жизни (питанию за счет фагоцитоза), а также сходству с археями. С моей точки зрения, название «архезои» неудачно, так как его легко перепутать с «археями». Я могу только извиниться за возможную путаницу. Археи — один из трех доменов живых организмов — относятся, наряду с бактериями, к прокариотам, а архезои — это небольшая группа эукариот, первично лишенная митохондрий.

Как любую хорошую гипотезу, гипотезу Кавалье-Смита можно было проверить, в данном случае с помощью генетического секвенирования. Методы секвенирования, которые как раз в то время бурно развивались, позволяют расшифровать точную последовательность «букв» генетического кода. Сравнивая нуклеотидные последовательности разных эукариот, можно определить степень родства разных видов или, наоборот, степень их удаленности, например, насколько далеко архезои «отошли» от более «современных» эукариот. Такое определение родства основано на очень простом принципе. Гены состоят из тысяч «букв» — нуклеотидов. Их последовательность в любом гене постепенно меняется со временем за счет мутаций, так что конкретные буквы выпадают, вставляются или заменяются одна на другую. Следовательно, если два разных вида имеют копии одного и того же гена, то точная последовательность «букв» в этих генах, скорее всего, будет немного отличаться. Отличия накапливаются очень медленно на протяжении миллионов лет. Надо принимать во внимание и другие факторы, но, в первом приближении, число изменений в последовательности букв дает нам представление о времени, которое прошло с тех пор, как две версии гена разошлись от общего предка. Эти данные можно использовать для построения «древа жизни», ветви которого указывают на эволюционные взаимосвязи видов.

Если бы удалось показать, что архезои — действительно одни из древнейших эукариот, то Кавалье-Смит нашел бы свое недостающее звено — примитивную эукариотическую

клетку, у которой никогда не было митохондрий, но было ядро и динамичный цитоскелет, позволяющий ей менять форму и фагоцитировать пищу. Первые результаты секвенирования архезоев появились через несколько лет после того, как Кавалье-Смит предложил свою гипотезу и, казалось, полностью соответствовали ее предсказаниям. Генетический анализ подтвердил, что четыре группы примитивных на вид эукариот, лишенных не только митохондрий, но и всех прочих органелл, относятся к древнейшим эукариотам.

Гены, которые отсеквенировали первыми (сделала это группа под руководством Вёзе в 1987 г.), принадлежали мельчайшему паразиту, размером примерно с бактерию, который живет внутри других клеток и только там жить и может. Это была микроспоридия *Vairimorpha necatrix*. Микроспоридии как группа получили свое название по инвазионным спорам, которые всегда снабжены свернутой в спираль трубкой, через которую содержимое споровой клетки впрыскивается в клетку хозяина. Там микроспоридии начинают размножаться и производят новые инвазионные споры. Самая известная микроспоридия — это, наверное, *Nosema*, которая вызывает эпидемии у медоносных пчел и шелковичных червей. В клетке хозяина *Nosema* ведет себя как миниатюрная амeba — она движется и фагоцитирует пищу. У нее есть ядро, цитоскелет и мелкие рибосомы бактериального типа, но нет митохондрий и каких-либо других органелл. Микроспоридии заражают самые разные клетки самых разных эукариот — позвоночных животных, насекомых, червей и даже инфузорий. Поскольку все микроспоридии — внутриклеточные паразиты эукариот, сами они не могли быть первыми эукариотами, ведь тогда бы им некого было заражать. Однако большой спектр хозяев свидетельствует об их древнем происхождении, нисходящем к самым корням эукариотического древа жизни. Генетический анализ вроде бы подтвердил это предположение, но была одна загвоздка, и сейчас мы увидим, какая.

На протяжении следующих нескольких лет генетический анализ подтвердил древность других трех групп примитивных эукариот — Archamoebae, Metamonada и Parabasalia. Эти три группы в основном известны по своим паразитическим представителям, но есть среди них и свободно-живущие формы, а значит, они, возможно, лучше подходят на роль древнейших эукариот, чем микроспоридии. Паразитические представители этих трех групп причиняют много страданий, болезней и смертей; какая горькая ирония, что эти противные и опасные создания претендуют на роль наших древнейших предков. Группу Archamoebae хорошо представляет *Entamoeba histolytica* — возбудитель амebной дизентерии, симптомы которой включают понос, кишечное кровотечение и перитонит. Эти паразиты буравят стенку кишечника, попадают в кровяное русло и поражают другие органы, такие как печень, легкие и мозг. В долгосрочной перспективе они могут образовывать в этих органах, особенно в печени, огромные цисты. Ежегодно во всем мире от амebной дизентерии умирает около 100 000 человек. Две другие группы не столь смертоносны, но не менее противны. Из метамонад лучше всего известна *Giardia lamblia* — еще один кишечный паразит, возбудитель лямблиоза. *Giardia* не повреждает стенку кишечника и не попадает в кровоток, но вызываемая ею болезнь тем не менее крайне неприятна, как скажет вам любой путешественник, которому случалось выпить воды из зараженного ручья. Водянистый понос и испускание газов с неприятным запахом могут продолжаться неделями, если не месяцами. Что же касается третьей группы, Parabasalia, то из ее представителей лучше всего известен *Trichomonas vaginalis* — самый распространенный, хотя и самый безвредный из микробов, вызывающий заболевания, передающиеся половым путем (вызванное им воспаление может повышать риск заражения другими ЗППП, например СПИДом). *T. vaginalis* в основном

передается вагинальным путем, но может заражать и уретру у мужчин. У женщин она вызывает воспаление влагалища, сопровождающееся желтовато-зелеными выделениями с неприятным запахом. В общем, эта галерея предков еще раз говорит о том, что родственников, в отличие от друзей, не выбирают.

Паломничество эукариота

Archezoa, какими бы противными они ни казались, неплохо подходили на роль примитивных эукариот, реликтов домитохондриальной эпохи. Генетический анализ подтвердил, что они действительно ответвились от более современных эукариот на раннем этапе эволюции, а их лаконичная морфология была вполне совместима с простым образом жизни «мусорщиков», поглощавших пищевые частицы целиком за счет фагоцитоза. Предполагали, что в один прекрасный день две тысячи миллионов лет назад некий дальний родственник этих современных организмов фагоцитировал бактерию, но по каким-то причинам не смог ее переварить. Бактерия осталась жива и стала делиться внутри архезоя. Каковы бы ни были изначальные выгоды для обоих партнеров, этот тесный союз оказался в конце концов столь успешен, что клетка-химера дала начало всем современным эукариотам с митохондриями — всем растениям, животным и грибам.

Согласно этой реконструкции, изначальная выгода такой ассоциации была как-то связана с кислородом. Может быть, не случайно она образовалась в те времена, когда содержание кислорода в воздухе и океане росло. Примерно два миллиарда лет назад уровень содержания кислорода в атмосфере действительно резко повысился, возможно, вследствие глобального оледенения, о котором говорит нам гипотеза «Земли-снежка». Эта датировка хорошо соответствует предполагаемому времени образования ассоциации между эукариотами и митохондриями. Митохондрии используют кислород для расщепления сахаров и жиров в процессе клеточного дыхания, поэтому неудивительно, что они должны были завоевать себе место под солнцем во времена, когда содержание кислорода росло. Кислородное дыхание как способ образования энергии гораздо эффективнее, чем анаэробные формы дыхания, при которых энергия производится без присутствия кислорода. При этом маловероятно, что более эффективный способ производства энергии мог быть изначальным преимуществом. С какой стати бактерия, живущая внутри другой клетки, должна отдавать ей свою энергию? Современные бактерии оставляют всю энергию себе, и невозможно представить, чтобы они благосклонно делились ею с соседними клетками. Предки митохондрий получали явное преимущество в виде доступа к питательным веществам хозяина, а вот что получала в обмен клетка-хозяин, совершенно непонятно.

Возможно, как впервые предположила Линн Маргулис, вначале отношения были паразитическими. Исследования, проведенные лабораторией Сив Андерссон в Университете Уппсалы (Швеция) и опубликованные в журнале *Nature* в 1998 г., показали, что гены паразитической бактерии *Rickettsia prowazekii*, возбудителя сыпного тифа, очень похожи на гены человеческих митохондрий. Это наводит на мысль о том, что предок митохондрий мог быть паразитом вроде *Rickettsia*. Если незваный гость не ослаблял клетку-хозяина до смерти, то такое «партнерство» вполне имело шанс на существование. Многие инфекции слабеют с течением времени, так как паразитам тоже выгодно, чтобы хозяин оставался жив, — тогда им не приходится всякий раз искать себе новый дом после его смерти. За века своего существования сифилис стал значительно менее опасным, и есть косвенные свидетельства

того, что подобное «смягчение» происходит сейчас со СПИДом. Интересно, что смягчение инфекции в ряду поколений было отмечено даже у амебы *Amoeba proteus*. Бактериальная инфекция, которая сначала убивает амеб, с течением времени становится необходимой для их существования. Ядра зараженных амеб со временем становятся несовместимыми с незараженными амебами, а потом и летальны для них; и таким образом может быстро возникнуть новый вид.

Напомню, эукариотическая клетка-хозяин умеет хорошо поесть; благодаря характеру питания она бесперебойно обеспечивает пищу и гостя. Мы-то знаем, где бывает бесплатный сыр; впрочем, паразит мог просто расщеплять метаболические отходы хозяина, практически не причиняя ему вреда и питаясь на дармовщину. Со временем клетка-хозяин научилась «запускать руку» в «энергетический карман» гостя за счет подсоединения к его мембране каналов, которые можно было включать наподобие кранов. Тогда-то отношения и перевернулись с ног на голову. Бывший нахлебник стал рабом, и его энергия теперь шла на нужды хозяина.

Этот всего лишь один из возможных сценариев развития событий, и, возможно, ключевую роль играет его датировка. Даже если этот союз не был основан на энергии, повышение уровня кислорода все равно может объяснить его изначальные преимущества. Кислород — яд для анаэробных организмов; незащищенные клетки «ржавеют» от него, как железные гвозди. Предположим, что гость был аэробной бактерией, использующей кислород для образования энергии, а хозяин — анаэробной клеткой, образующей энергию за счет брожения. Тогда гость мог защищать хозяина от токсичного для него кислорода, работая как внутренний «каталитический преобразователь», засасывающий кислород из окружающей среды и преобразующий его в безвредную воду. Сив Андерссон называет это гипотезой «токсичного кислорода»^[24].

Давайте вкратце повторим основные пункты. Бактерия теряет клеточную стенку, но выживает, так как у нее есть внутренний цитоскелет, который раньше служил ей для поддержания формы тела. Теперь она похожа на современного архея. Несколько небольших модификаций цитоскелета, и этот архей начинает питаться за счет фагоцитоза. Он увеличивается в размерах, упаковывает гены в гистоны, приобретает ядро. Теперь это уже не архей, а архезой, возможно напоминающий *Giardia*. Однажды один голодный архезой случайно заглатывает мелкую аэробную бактерию, но не может ее переварить (предположим, потому, что эта бактерия, на самом деле — паразит вроде *Rickettsia*, научившийся обходить защитные системы хозяина). Между этими двумя организмами складываются отношения щадящего паразитизма, но с ростом уровня содержания кислорода в атмосфере сложившиеся отношения начинают приносить дивиденды и хозяину тоже. Паразит по-прежнему получает бесплатные обеды, но хозяин теперь защищен от токсичного для него кислорода встроенным каталитическим конвертером. Наконец — какая черная неблагодарность! — хозяин тайком «врезает кран» в мембрану гостя и начинает выкачивать из него энергию. Эукариотическая клетка появляется на свет и, даже не оглянувшись, пускается в эволюционное странствие.

Эта длинная цепочка рассуждений — хороший пример того, как наука может сострять вполне правдоподобный сценарий и подкрепить доказательствами почти все его пункты. Лично мне кажется, что при чтении предыдущего абзаца возникает ощущение неизбежности: это могло произойти здесь, а могло произойти в любом другом месте Вселенной, ничего невозможного тут нет. Здесь мы видим то самое прохождение через

бутылочное горлышко, о котором говорил Кристиан де Дюв: возникновение эукариот маловероятно, пока кислорода мало, но как только его уровень повышается, оно становится практически неизбежным. Все понимали, что этот сценарий сугубо спекулятивен, однако очень многие ученые полагали, что он, в общем и целом, вероятен и объясняет большую часть известных фактов. Ничто не предвещало коренного переворота, который произошел в конце 1990-х. Как это иногда бывает с научными гипотезами, вся стройная система взглядов рухнула за какие-то пять лет. Теперь почти каждый ее пункт оспорен. Возможно, ученым следовало задуматься раньше. Если эукариоты возникли лишь однажды, как раз самое правдоподобное объяснение и должно вести в тупик.

Парадигма обращается вспять

Первым обрушился камень, на котором держались представления о «первично амитохондриальном» статусе Archezoa. Если помните, предполагалось, что архезои никогда не имели митохондрий. Но чем больше генов разных представителей Archezoa секвенировали исследователи, тем вероятнее казалось, что предполагаемые предки эукариотических клеток, такие как возбудитель амебной дизентерии *Entamoeba histolytica*, все-таки не были самыми древними представителями этой группы. Нашлись более древние представители — но как раз у них митохондрии были. К сожалению, методы генетической датировки довольно приблизительны и результаты, получаемые с их помощью, бывают ошибочны, а значит, допускают разные толкования. Однако если проведенные датировки были верны, то их результат мог значить только одно: предки *Entamoeba histolytica* имели митохондрии, а энтамебы утратили их. Если Archezoa — это группа примитивных эукариот, никогда не имевших митохондрий, то *E. histolytica* — не архезой.

В 1995 г. Грэм Кларк из Национального института здравоохранения (США) и Эндрю Роджер из Университета Далхаузи (Канада) решили еще раз присмотреться к *E. histolytica* и проверить, нет ли каких-нибудь признаков того, что у нее когда-то были митохондрии. Такие признаки нашлись. В глубинах ядерного генома обнаружили два гена, которые, судя по их нуклеотидным последовательностям, скорее всего, имели митохондриальное происхождение. Вероятно, они попали в ядро клетки-хозяина на самых ранних этапах симбиоза с митохондриями, а затем клетка утратила не только митохондрии, но и все следы их прежнего наличия. Надо заметить, что перенос генов из митохондрий в ядро клетки-хозяина — это нормально, а почему это так, мы узнаем в третьей части книги. Современные митохондрии сохранили лишь небольшое количество генов, все остальные либо совсем потерялись, либо оказались в ядре. Белки, которые кодируются такими генами, часто предназначены для митохондрий. Интересно, что у *E. histolytica* на самом деле есть странные овальные органеллы, которые могут быть искореженными митохондриями; они похожи на митохондрии по размеру и форме, а несколько выделенных из них белков встречаются в митохондриях других организмов.

Неудивительно, что после этого открытия в центре внимания оказались другие первично амитохондриальные группы. Может быть, у них тоже когда-то были митохондрии? Были проведены аналогичные исследования, и оказалось, что все проверенные таким образом «архезои» когда-то имели митохондрии, а потом утратили их. У *Giardia* к тому же нашлись органеллы (митосомы), которые, по всей видимости, являются рудиментами митохондрии и продолжают выполнять некоторые их функции (хотя и не главную —

аэробное дыхание). Самые удивительные результаты были получены на микроспоридиях. Эта якобы древняя амитохондриальная группа не только когда-то имела митохондрии, но и оказалась вовсе не древней. Их ближайшие родственники — высшие грибы — относительно молодая группа эукариот. Кажущаяся древность микроспоридий — артефакт, связанный с внутриклеточным паразитизмом. А то, что они заражают представителей очень разных групп — не более чем свидетельство их эволюционного успеха.

Нельзя исключать, что настоящие архезои все еще ждут своего первооткрывателя, но общее мнение сходится на том, что это фантомная группа. Все эукариоты, исследованные на данный момент, либо имеют митохондрии, либо когда-то имели их. Согласно имеющимся данным нет никаких оснований полагать, что примитивные архезои когда-либо существовали. А если так, то симбиоз с митохондриями восходит к самому началу эволюционной линии эукариот, а возможно, неотделим от загадки их происхождения: этот симбиоз и был тем уникальным событием, которое дало начало эукариотам.

Если первые эукариоты не были архезоями — иными словами, простыми клетками, питавшимися за счет фагоцитоза, — то на что же они были похожи? Возможно, ответ надо искать в подробном анализе последовательностей ДНК современных эукариот. Мы уже видели, что сравнение нуклеотидных последовательностей позволяет выявить бывшие митохондриальные гены; может быть, тем же путем можно выявить и гены, унаследованные от первой клетки-хозяина. Сама идея проста. Мы знаем, что митохондрии родственны определенной группе бактерий, α -протеобактериям, а значит, можем исключить гены, которые, как кажется, происходят из этого источника, а потом посмотреть, откуда взялись все остальные. Часть этих остальных генов явно должна быть характерна только для эукариот, ведь они эволюционировали на протяжении последних двух тысяч миллионов лет после того, как приобрели митохондрии, а еще некоторая часть могла попасть в геном из других источников. Но даже если и так, мы должны найти хотя бы несколько генов первичной клетки-хозяина. Их унаследовали все потомки, и, естественно, в них должны были накопиться изменения, но по крайней мере некоторое сходство с предком должно было остаться.

Такой подход использовали Мария Ривера и ее коллеги из Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США). Статья с результатами их исследований вышла в 1998 г., а в 2004 г. в *Nature* был напечатан ее развернутый вариант. Эта группа исследователей сравнила полные геномные последовательности представителей всех трех доменов живых организмов и обнаружила, что у эукариот есть два четко отличающихся класса генов, которые они назвали *информационными* и *операционными* генами. *Информационные* гены кодируют весь базовый аппарат, отвечающий за наследственность, позволяя клетке копировать и транскрибировать ДНК, воспроизводить себя и синтезировать белки. *Операционные* гены кодируют белки, отвечающие за «повседневную жизнь» — производство энергии и основных строительных блоков жизни, таких как липиды и аминокислоты. Интересно, что почти все операционные гены унаследованы от α -протеобактерий (надо полагать, через митохондрии), но единственный настоящий сюрприз заключался в том, что этих генов оказалось намного больше, чем предполагалось раньше, то есть генетический вклад предка митохондрий был больше, чем мы думали. Но самое удивительное — происхождение *информационных* генов. Как и предполагалось, они похожи на гены архей, но больше всего они похожи на гены совершенно неожиданной группы архей — *метаногенов*, этих болотных жителей, которые не любят кислород и образуют метан.

Это не единственная улика, наводящая подозрения на метаногены. Джон Рив с коллегами из университета штата Огайо (город Колумбус) показали, что гистоны (белки, в которые упакована ДНК) очень похожи у эукариот и метаногенов. Это сходство не случайно. Очень похожа не только структура самих гистонов, поразительно сходна и трехмерная конформация, получающаяся при упаковке в них ДНК. Обнаружить одинаковое строение гистонов у двух якобы неродственных организмов, таких как метаногены и эукариоты, это все равно что выяснить, что реактивные двигатели самолетов двух конкурирующих компаний имеют одинаковое устройство. Такое, конечно, бывает, но, согласитесь, трудно поверить, что компании независимо разработали совершенно одинаковый двигатель, не имея доступа ни к чертежам конкурента, ни к исходным чертежам. Скорее всего, одна компания купила или украла проектную документацию у другой. Так и с упаковкой ДНК в гистоны: она настолько похожа у метаногенов и эукариот, что, скорее всего, они получили этот признак от общего предка. Оба варианта построены с использованием одних и тех же исходных чертежей.

Все это складывается в очень внушительную доказательную базу. Улики свидетельствуют о том, что и информационные гены, и гистоны мы унаследовали от метаногенов. Стоило почти смириться с тем, что наш почтенный предок был мерзким паразитом, как выясняется, что на его роль претендует еще более чужеродное нам существо, потомки которого ныне обретаются в смрадных болотах и кишечниках животных. Клетка, вступившая в симбиоз, давший начало эукариотам, была метаногеном.

Теперь мы можем представить, каким именно многообещающим монстром была первая эукариотическая клетка. Это был продукт слияния метаногена (который вырабатывал энергию за счет производства метана) и α -протеобактерии, например паразита вроде *Rickettsia*. Это удивительный парадокс. Найдется мало организмов, которые ненавидят кислород больше, чем метаногены, разве что некоторые обитатели полностью анаэробных местообитаний. Напротив, мало кто зависит от кислорода больше, чем риккетсии — эти мелкие паразиты, идеально приспособившиеся к внутриклеточному образу жизни за счет максимального упрощения организации. Они избавились от всех ненужных генов, оставив только гены, нужные для размножения, и гены, нужные для аэробного дыхания. Парадокс заключается вот в чем: если эукариотическая клетка произошла в результате симбиоза между ненавидящими кислород метаногенами и обожающими кислород α -протеобактериями, какую выгоду могло сулить метаногену присутствие бактерии? И, если уж на то пошло, какая польза бактерии от жизни внутри метаногена? И еще: если хозяин не умел фагоцитировать — а метаногены совершенно точно не меняют форму тела и не едят другие клетки, — то как, скажите на милость, будущий симбионт попал внутрь?

Возможно, предложенную Сив Андерссон гипотезу «токсичного кислорода» все же не стоит сбрасывать со счетов. Предположим, что поглощающая кислород бактерия защищала метаноген от токсичного для него кислорода, тем самым позволив ему занять новые местообитания. Но этот сценарий связан с одной серьезной проблемой. Между бактерией и примитивным архезоем, который жил за счет сбраживания органических остатков, такие взаимоотношения действительно могли бы существовать. Архезой выиграл бы от перемещения в любое местообитание, где есть такие остатки. Такие клетки-мусорщики — одноклеточные аналоги шакалов, которые рыщут по африканским саваннам в поисках свежего трупа. Однако такие блуждания убили бы метаноген. Он привязан к местообитанию с низким содержанием кислорода, как бегемот к своему болоту. Метаногены *переносят* кислород, но не могут производить энергию в его присутствии, потому что им нужен

водород, а он крайне редко встречается вместе с кислородом. Так что если метаноген покинет свое местообитание, ему придется поститься до тех пор, пока он не вернется обратно. Гниющие органические остатки его не интересуют, ему лучше там, где нет кислорода. Это означает, что между интересами метаногена, не заинтересованного в смене местообитания, и интересами охочего до кислорода паразита, который не может производить энергию в бескислородной среде, имеются серьезные противоречия.

Этот парадокс усугубляется тем, что, как мы видели, взаимоотношения этих двух организмов не могли быть построены на обмене энергией в форме АТФ — бактерии не имеют экспортеров АТФ и никогда не «делятся» энергией друг с другом. Конечно, не исключено, что «местом встречи» был опять же паразитизм: бактерии поглощали органические продукты жизнедеятельности метаногена изнутри. Однако и тут мы сталкиваемся с противоречиями, так как зависящая от кислорода бактерия не могла производить энергию внутри метаногена, не «убедив» его покинуть уютное бескислородное болото. Представляю себе, как α -протеобактерии гонят стадо метаногенов, как скот на бойню, в богатые кислородом места... но так не бывает. Короче говоря, метаногены погибли бы от голода, покинув свое болото; зависящие от кислорода бактерии погибли бы в этом болоте, а промежуточный вариант — местообитания с небольшим количеством кислорода — был бы в равной мере невыгоден обоим участникам симбиоза. Складывается впечатление, что такой союз был бы невыносим для обеих сторон. Неужели так и начиналась история тесного симбиоза эукариотической клетки с митохондриями? Это не просто маловероятно, это дико. К счастью, есть еще один вариант. До недавнего времени он казался надуманным, но теперь выглядит гораздо убедительнее.

3. Водородная гипотеза

Поиски предка эукариотической клетки зашли в тупик. Предположение о том, что таким предком могла быть примитивная переходная форма с ядром, но без митохондрий, не было опровергнуто, но становилось все более и более шатким. Все кандидаты на эту роль при ближайшем рассмотрении оказались вовсе не связующим звеном, а вторично упрощенными организмами. Их предки имели митохондрии, а затем митохондрии были утрачены в процессе приспособления к новым экологическим нишам, например к паразитическому образу жизни. Быть эукариотом без митохондрий можно — среди простейших есть тысячи таких примеров, — но быть эукариотом, в родословной которого нет ни одного предка с митохондриями, нельзя. А если так, то нельзя ли предположить, что эукариотическая клетка изначально возникла в результате симбиоза между предками митохондрий (бактериями) и клетками-хозяевами?

Если эукариотическая клетка появилась в результате слияния двух разных клеток, сразу встает вопрос: а каких именно? В учебниках пишут, что клетка-хозяин была примитивной эукариотической клеткой без митохондрий, но это не может быть правдой, если, как мы только что видели, примитивных эукариот без митохондрий не существует. На самом деле, о союзе двух разных бактериальных клеток говорилось еще в теории эндосимбиоза Линн Маргулис, и теперь, когда поиски «недостающего звена» зашли в тупик, ее гипотеза имела хорошие шансы снова привлечь к себе внимание. В любом случае и старая теория Маргулис, и новые рассуждения на эту тему базировались на сходных логических предпосылках: наверное, хозяин производил энергию за счет брожения, как это делают сегодня дрожжи, а митохондрии давали возможность иметь дело с кислородом, то есть предлагали более эффективный способ производства энергии. Кто именно был хозяином, теоретически можно было понять, сравнив генетические последовательности современных эукариот и разных групп бактерий и архей. Как раз в то время появились соответствующие методы секвенирования, однако, как мы только что видели, ответ всех потряс. Гены эукариотических клеток, судя по всему, были ближе всего к генам *метаногенов*, этих странных обитателей болот и кишок.

Метаногены! Ответ обернулся очередной загадкой. В главе 1 мы говорили, что метаногены живут за счет взаимодействия водорода с углекислым газом, а метан является побочным продуктом их жизнедеятельности. Свободный водород есть только там, где нет кислорода, поэтому метаногены приурочены к *аноксическим (бескислородным)* местообитаниям. Но на самом деле все еще хуже. Метаногены могут выносить присутствие кислорода, так же как мы можем, задержав дыхание, некоторое время находиться под водой. Проблема в том, что в таких условиях метаногены не могут производить энергию — им приходится «задерживать дыхание» до тех пор, пока они снова не окажутся в анакисическом местообитании, так как их процесс производства энергии возможен *только* при полном отсутствии кислорода. Если клетка-хозяин действительно была метаногеном, какова же была природа симбиоза? Это серьезный вопрос. С какой стати метаноген должен вступать в союз с бактерией, которой нужен кислород? Современные митохондрии зависят от кислорода, и если это всегда было так, то ни один из участников предполагаемого симбиоза не мог жить на территории другого. Это серьезный парадокс, и он казался неразрешимым.

Однако в 1998 г. на сцену вышел Билл Мартин, с которым мы уже встречались в главе 1.

Он и его давний соавтор Миклош Мюллер из Рокфеллеровского университета (Нью-Йорк) опубликовали в *Nature* статью, в которой представили очень оригинальную *водородную гипотезу*. Как следует из названия, она имеет мало отношения к кислороду, а вот к водороду — самое непосредственное. Мартин и Мюллер видели разгадку в том, что водород производят в качестве побочного продукта жизнедеятельности странные, похожие на митохондрии органеллы — *гидрогеносомы*. Они встречаются в основном у примитивных одноклеточных эукариот, включая паразитов, таких как *Trichomonas vaginalis* (один из несостоявшихся архезоев). Подобно митохондриям, гидрогеносомы производят энергию, но делают это весьма эксцентричным образом, испуская в окружающую среду водород.

Долгое время эволюционное происхождение гидрогеносом было окутано тайной, но ряд их структурных признаков навел Мюллера и других ученых (в особенности стоит упомянуть Мартина Эмбли с коллегами из Музея естественной истории в Лондоне) на мысль о том, что гидрогеносомы родственны митохондриям, вернее, что у них был общий предок. Доказать это было трудно, так как большинство гидрогеносом полностью утратило геном, но тем не менее это удалось сделать^[25]. Получается, среди потомков бактерии, вступившей в симбиоз с первой эукариотической клеткой (какой бы она ни была), числятся и митохондрии, и гидрогеносомы. Может быть, говорил Мартин, бактериальный предок митохондрий и гидрогеносом мог выполнять метаболические функции как первых, так и вторых. (В этом вся соль водородной гипотезы.) Таким образом, это была «разносторонняя» бактерия, способная и к кислородному дыханию, и к производству водорода. Мы скоро вернемся к этому вопросу, а пока давайте просто возьмем на заметку вот что: «водородная гипотеза» Мартина и Мюллера утверждает, что именно водородный, а не кислородный метаболизм этого общего предка дал первому эукариотическому организму эволюционное преимущество.

Мартин и Мюллер обратили внимание на один крайне любопытный факт: в клетках эукариот с гидрогеносомами иногда встречаются мелкие метаногены; они когда-то попали внутрь и «загнездились» там. Метаногены тесно прилегают к гидрогеносомам; можно подумать, они с их помощью питаются (рис. 3).



Рис. 3. На этой фотографии видны метаногены (светло-серые) и гидрогеносомы (темно-серые).

Они находятся в цитоплазме значительно более крупной эукариотической клетки — морской инфузории *Plagiopyla frontata*. Согласно водородной гипотезе, эта тесная метаболическая связь между метаногенами (которым для жизни нужен водород) и производящими водород бактериями (предками митохондрий и гидрогеносом) могла дать начало самой эукариотической клетке: метаногены увеличились в размерах и поглотили производящую водород бактерию

Мартин и Мюллер поняли, что именно так и обстоит дело — эти два организма живут, так сказать, в метаболическом браке. Метаногены уникальны тем, что для производства всех необходимых им органических соединений, а также энергии им нужны углекислый газ и водород, и ничего более. Они присоединяют атомы водорода (H) к молекулам углекислого газа (CO_2), и в результате получают базовые строительные блоки, необходимые для производства углеводов, таких как глюкоза ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$). Из них они могут строить весь ассортимент нуклеиновых кислот, белков и липидов. Они используют водород и углекислый газ также и для производства энергии, выделяя метан в качестве побочного продукта.

Итак, метаногены отличаются метаболическим хитроумием, и тем не менее они постоянно сталкиваются с очень серьезной проблемой, о которой мы уже говорили в главе 1. Беда в том, что, хотя углекислого газа всегда предостаточно, в любом местообитании, где есть кислород, водорода мало, так как водород и кислород взаимодействуют с образованием воды. Это означает, что с точки зрения метаногена все, что производит хоть немного водорода, — это просто подарок судьбы. А гидрогеносомы — подарок вдвойне, потому что в

процессе производства собственной энергии они испускают и водород, и углекислый газ — как раз то, что нужно метаногенам. Что еще важнее, гидрогеносомам не нужен кислород — наоборот, они предпочитают его избегать, и они могут функционировать в условиях дефицита кислорода. Неудивительно, что метаногены присасываются к гидрогеносомам, как поросята к свиноматке! Заслуга Мартина и Мюллера в том, что они поняли, что этот тесный метаболический союз мог быть основой симбиотического происхождения эукариотической клетки.

Билл Мартин утверждает, что гидрогеносомы и митохондрии находятся на разных концах малоизученного спектра разнообразия. К вящему удивлению тех, кто знаком с митохондриями только по учебникам, у многих простых одноклеточных эукариот митохондрии работают в отсутствие кислорода. Вместо него такие «анаэробные» митохондрии используют для «сжигания» пищи другие простые соединения, например нитраты или нитриты. В остальном они очень похожи на «обычные» митохондрии и, несомненно, находятся с ними в родстве. Таким образом, спектр простирается от «аэробных» митохондрий вроде наших, которым нужен кислород, до «анаэробных» митохондрий, предпочитающих другие молекулы, скажем, нитраты, и далее до гидрогеносом, которые функционируют иначе, чем обычные митохондрии, но тем не менее родственны им. Существование такого спектра заставляет задуматься о его происхождении. «Как же выглядел общий предок митохондрий и гидрогеносом?» — спрашивает Мартин.

Этот вопрос очень важен для происхождения эукариот, а значит, всех сложных форм жизни как здесь на Земле, так и во всей Вселенной. Поиск общего предка сводится к выбору одного из двух возможных вариантов. Первая возможность: он был сложной бактерией, гордой на метаболические ухищрения; некоторые из них ее потомки сохранили, а некоторые утратили в процессе адаптации к новым условиям жизни. Если так, то дальнейшая эволюция этих потомков была не прогрессивной, а регрессивной — они упрощались, переходя к узкой специализации. Вторая возможность: общий предок был простой, дышащей кислородом бактерией, чем-то вроде свободноживущего предка *Rickettsia*. Ее потомки становились все более разнообразны — они не регрессировали, а прогрессировали. Каждый из этих вариантов позволяет сделать конкретные предсказания. В первом случае, если предковая бактерия была метаболически сложной, она могла передавать специализированные гены, например гены, отвечающие за производство водорода, непосредственно своим потомкам. Любые эукариоты, адаптировавшиеся к производству водорода, могли унаследовать гены от этого общего предка, независимо от того, насколько разнообразными они стали впоследствии. Гидрогеносомы встречаются у разных групп эукариот. Если они получили гены, отвечающие за производство водорода, от общего предка, то эти гены должны быть близко родственны, независимо от того, насколько разнообразными стали содержащие их клетки. С другой стороны, если разнообразные группы и унаследовали изначально простые, использующие кислород митохондрии, то им пришлось придумывать разнообразные формы анаэробного метаболизма независимо каждый раз, когда они оказывались в местообитаниях с низким содержанием кислорода. В случае гидрогеносом, гены, отвечающие за производство водорода, должны были независимо возникать в каждом случае (или перемещаться случайно за счет горизонтального переноса генов), а значит, их эволюционная история выглядит столь же разнообразной, как история клеток, в которых они жили.

Осталось сравнить эти два предположения с действительностью и сделать выбор. Если

предок обладал сложным метаболизмом, то все гены, отвечающие за производство водорода, должны быть родственны или, по крайней мере, *могут быть* родственны. Если же предок обладал простым метаболизмом, то все эти гены должны быть неродственны. Так как же обстоит дело? Окончательного ответа пока нет, но большинство данных, за редкими исключениями, по-видимому, свидетельствуют в пользу первой гипотезы. Несколько исследований, опубликованных в начале нынешнего тысячелетия, говорят о едином происхождении по крайней мере некоторых генов анаэробных митохондрий и гидрогеносом, как и предсказывает водородная гипотеза. Например, фермент, при помощи которого гидрогеносомы образуют водород (пируват: ферредоксин оксидоредуктазы, или ПФОР), был почти наверняка унаследован от общего предка. По-видимому, общее происхождение имеют и мембранный насос, транспортирующий АТФ из митохондрий и гидрогеносом, а также фермент, необходимый для синтеза респираторного железо-серного белка. Эти исследования наводят на мысль, что общий предок действительно был метаболически «разносторонним», то есть мог, в зависимости от обстоятельств, дышать с использованием кислорода или других молекул или производить водород. Такая разносторонность может показаться надуманной, но она действительно существует сегодня у некоторых групп α -протеобактерий, таких как *Rhodobacter*, которые, соответственно, больше похожи на предковые митохондрии, чем *Rickettsia*.

Но почему тогда геном *Rickettsia* так похож на геном современных митохондрий? Мартин и Мюллер предположили, что возникновение параллелей между *Rickettsia* и митохондриями связано с двумя факторами. Во-первых, *Rickettsia* являются α -протеобактериями, поэтому их гены, отвечающие за *аэробное* дыхание, действительно должны быть родственны генам *аэробных* митохондрий, а также генам других свободноживущих аэробных α -протеобактерий. Другими словами, митохондриальные гены похожи на гены *Rickettsia* не потому, что они обязательно *унаследованы* от *Rickettsia*, а потому, что и *Rickettsia* и митохондрии унаследовали гены аэробного дыхания от общего предка, который мог быть совсем не похож на *Rickettsia*. В таком случае встает резонный вопрос: почему, если предок был не похож ни на рикеттсий, ни на митохондрии, их гены в результате стали такими похожими? Этот вопрос подводит нас ко второй гипотезе, выдвинутой Мартином и Мюллером, — гены уподобились друг другу в результате *конвергентной эволюции*, о которой шла речь в начале первой части книги. Рикеттсии и митохондрии ведут сходный образ жизни в сходных местообитаниях: они производят энергию путем аэробного дыхания внутри других клеток. Их гены испытывают сходное давление естественного отбора, что часто приводит к конвергенции как в плане того, какие именно гены сохраняются, так и в плане последовательности ДНК. Если конвергенция отвечает за сходство, то гены *Rickettsia* должны быть похожи только на аэробные митохондрии, а не на анаэробные митохондрии, про которые только что шла речь. Если же общий предок очень отличался от *Rickettsia* (если это была метаболически «разносторонняя» бактерия, такая как *Rhodobacter*), то параллелей между *Rickettsia* и этими анаэробными митохондриями быть не должно. И действительно, по большей части их и нет.

Как раб привычки стал мировым лидером

Современные данные говорят о том, что протагонистами эукариотического симбиоза были метаноген и метаболически разносторонняя α -протеобактерия вроде *Rhodobacter*.

Водородная гипотеза позволяет примирить взаимоисключающие на первый взгляд экологические требования этих протагонистов, утверждая, что союз был основан на метаболическом пристрастии метаногена к водороду и способности бактерии его удовлетворять. Однако многих ученые считают, что это простое решение поднимает не меньше вопросов, чем дает ответов. Как симбиоз, который мог работать *только* в анаэробных условиях (или при низком содержании кислорода), привел к столь славному расцвету эукариот, особенно многоклеточных, если почти все они теперь полностью зависят от кислорода? Почему это произошло именно тогда, когда содержание кислорода в атмосфере и Мировом океане росло — или мы должны считать это простым совпадением? Если первый эукариот жил в строго анаэробных условиях, почему он не утратил все свои гены кислородного дыхания путем эволюционного «износа» (то есть за ненадобностью), как это сделали когда-то нынешние анаэробные эукариоты? И если хозяин не был примитивной эукариотической клеткой, способной менять форму и захватывать бактерий целиком, то как α -протеобактерии вообще попали внутрь?

Водородная гипотеза, в сочетании с последними открытиями, может ответить на все эти трудные вопросы. При этом, что немаловажно, для этого даже не придется привлекать какие-либо эволюционные новшества (возникновение новых признаков). Я много думал об этих идеях и хотя вначале, должен признаться, был настроен крайне скептически, теперь я почти уверен, что подобное действительно имело место. В предложенной Мартином и Мюллером цепочке событий просматривается неумолимая эволюционная логика, но еще важнее то, что она основана на характеристиках окружающей среды — на давлении естественного отбора, связанном с обстоятельствами, которые случайно сложились в то время на Земле. Повторялась бы эта цепочка событий, если бы эволюционный фильм прокручивался много раз, как говорит нам Стивен Джей Гулд? Сомневаюсь. Мне кажется маловероятным, что предложенная Мартином и Мюллером конкретная последовательность событий могла бы повториться в спешке; на самом деле, я сомневаюсь, что она вообще воспроизводима. А если речь идет о другой планете, с другим набором случайных обстоятельств, то сомнения только усиливаются. Вот почему я подозреваю, что возникновение эукариотической клетки было, по сути, случайностью и произошло лишь один раз на нашей Земле. Давайте посмотрим, как это могло случиться. Для ясности я сейчас изложу это в виде «сказки просто так», опуская многочисленные затуманивающие смысл «если бы» (см. также рис. 4).

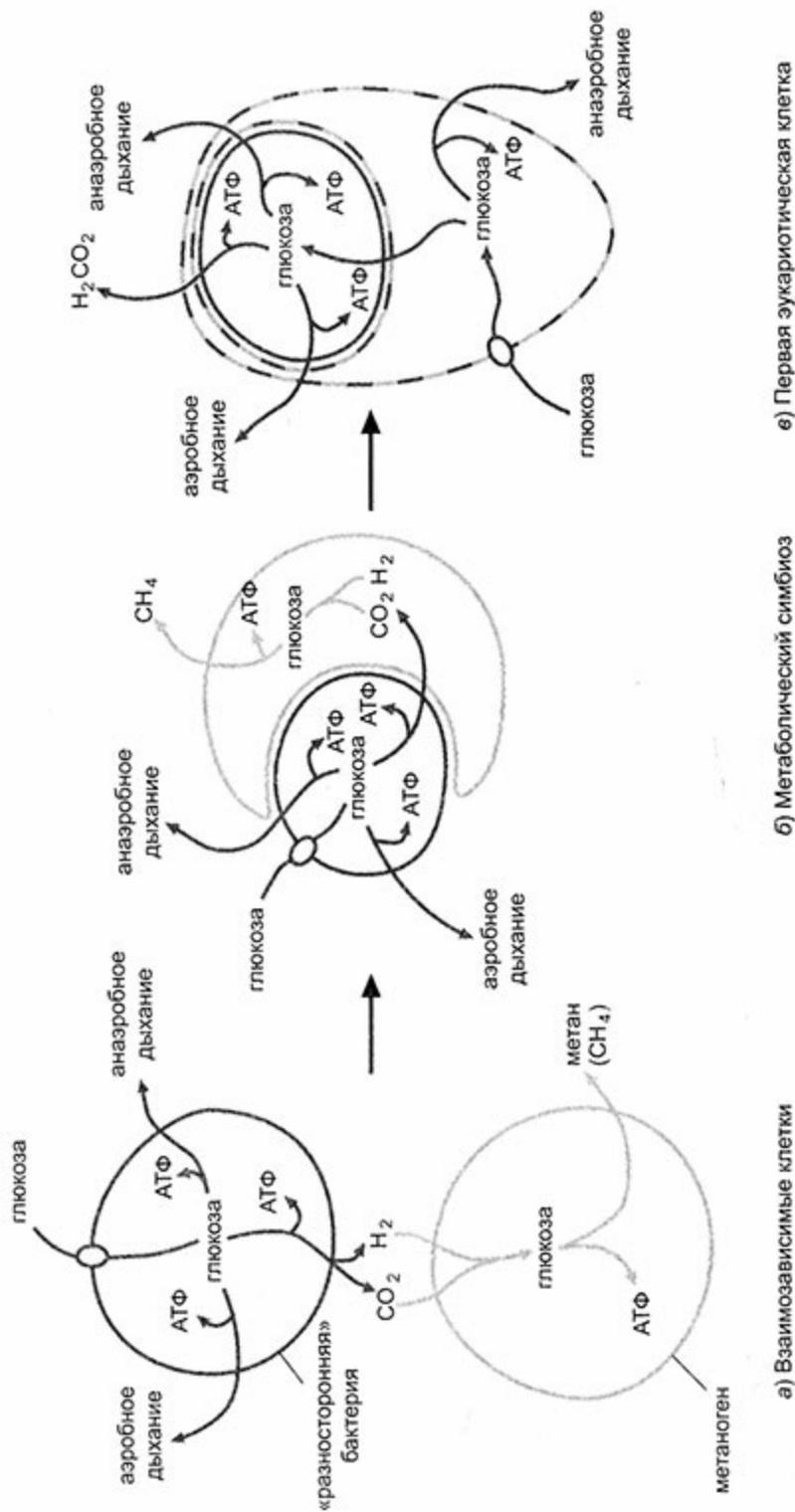


Рис. 4. Водородная гипотеза. Упрощенная схема взаимоотношений между «разносторонней» бактерией и метаногеном. (а) Бактерия способна к разным формам аэробного и анаэробного дыхания, а также к брожению, в процессе которого образуется водород; в анаэробных условиях метаноген использует выделяемые бактерией водород и углекислый газ. (б) Симбиоз становится более тесным: метаноген теперь зависит от производимого бактерией водорода и постепенно захватывает бактерию, (в) Бактерия оказалась внутри метаногена. Перенос генов между бактерией и хозяином позволяет последнему поглощать и ферментировать органическое вещество так, как это раньше делала бактерия. Таким образом, он больше «не обязан» производить метан. Пунктирная линия указывает на то, что эта клетка имеет химерную природу

Жили-были метаноген и α -протеобактерия. Жили они по соседству, в океанских глубинах, где кислорода было мало. Бактерия была «мусорщиком». Она обеспечивала себя по-разному, но чаще всего производила энергию за счет ферментирования пищи (остатков других бактерий), выделяя водород и углекислый газ. Метаноген с удовольствием использовал эти продукты обмена бактерии, ведь ему хватало их для построения всего необходимого. Такое положение дел так хорошо устраивало обоих партнеров, что они с каждым днем все теснее прижимались друг к другу. Метаноген даже постепенно менял форму тела (что было возможно благодаря цитоскелету), чтобы крепче обнять своего благодетеля. Такое изменение формы клетки показано на рис. 3.

С течением времени бедная α -протеобактерия стала задыхаться в столь крепких объятиях — у нее оставалось совсем мало поверхности для поглощения пищи. Так недолго и умереть от голода... но к этому времени она была так тесно связана с метаногеном, что не могла просто хлопнуть дверью и уйти. Однако она могла бы целиком и полностью переместиться внутрь метаногена, а тот мог бы начать есть за двоих. Такое положение дел снова устроило бы обоих партнеров. И α -протеобактерия переехала на постоянное место жительства внутрь клетки метаногена.

Перед тем как продолжить сказку, давайте отметим, что примеры того, как одни бактерии живут внутри других, действительно есть, и они вовсе не обязательно попадали внутрь за счет фагоцитоза. Самый известный пример — *Bdellovibrio*, страшная бактерия-хищник. Она стремительно движется, покрывая за секунду расстояние, в 100 раз превышающее ее собственную длину, до тех пор, пока не столкнется с другой бактерией. Непосредственно перед столкновением она начинает быстро вращаться и пронзает (просверливает?) клеточную стенку жертвы. Оказавшись в клетке, она разрушает ее структуры и размножается, завершая жизненный цикл за 1–3 часа. Как часто нехищные бактерии попадают внутрь других бактерий или архей — спорный вопрос, но основной постулат водородной гипотезы — для проникновения в другую клетку фагоцитоз не обязателен — вовсе не кажется необоснованным. Интересное подтверждение было найдено в 2001 г.: выяснилось, что мучнистые червецы — мелкие, беловатые насекомые, похожие на комочки ваты, которые живут на многих комнатных растениях, — иногда содержат β -протеобактерии в качестве внутриклеточных эндосимбионтов. Внутри этих эндосимбиотических бактерий живут еще более мелкие γ -протеобактерии. Так, одна бактерия живет в другой бактерии, которая живет внутри клетки насекомого, — и все довольны. Невольно вспоминается старый стишок: «под микроскопом он открыл, что на блохе живет блоху кусающая блошка; на блошке той блошинка-крошка, в блошинку же вонзает зуб сердито блошиночка, и так ad infinitum»^[26].

Однако вернемся к нашей сказочке. Итак, α -протеобактерия оказалось внутри метаногена; пока все понятно. Но возникает еще одна проблема. Метаноген не привык поглощать пищу, раньше он сам «готовил» ее из водорода и углекислого газа. Получается, что он все-таки не мог прокормить нового жильца. К счастью, на помощь пришел сам жилец — α -протеобактерия. У нее были гены, нужные для поглощения пищи; она просто могла бы передать их метаногену, и все было бы в порядке. Метаноген тогда мог бы захватывать пищу из внешней среды, а α -протеобактерия могла бы по-прежнему снабжать его водородом и углекислым газом. Тем не менее так просто этот вопрос не решается. Метаноген теперь поглощал пищу и конвертировал ее в глюкозу в интересах α -протеобактерии. Проблема в

том, что метаногены обычно используют глюкозу для построения сложных органических молекул, а α -протеобактерии расщепляют ее для получения энергии. Сложилась ситуация, похожая на перетягивание каната: вместо того, чтобы передавать глюкозу жадной бактерии, живущей внутри метаногена (а она, не будем забывать, должна была метаноген кормить), метаноген, не подумав, направлял ее на строительные проекты. А вот далее обоим партнерам грозила голодная смерть. Бактерия могла решить проблемы, передав метаногену гены, которые позволили бы ему расщеплять некоторое количество глюкозы до веществ, весьма полезных α -протеобактерии. Так она и сделала — передала метаногену необходимые для этого гены.

Как, спросите вы, неразумные бактерии смогли передать метаногену все гены, необходимые для того, чтобы такие отношения работали? Подобные вопросы осложняют любые рассуждения о естественном отборе, но ответить на них, и в частности на наш вопрос, довольно просто — нужно подумать о проблеме с популяционной точки зрения. В данном случае мы имеем дело с популяцией клеток, одни из которых процветают, другие погибают, а третьи кое-как влачат свое существование. Давайте представим себе популяцию метаногенов, все члены которой живут в близком соседстве с многочисленными мелкими α -протеобактериями. В некоторых случаях взаимоотношения относительно «дистантны», то есть α -протеобактерии физически не захвачены метаногенами. И все вроде бы неплохо, но довольно много водорода теряется впустую или достается другим метаногенам. Подобные «свободные» отношения могут оказаться менее выгодны, чем тесные связи, когда α -протеобактерии находятся внутри метаногенов — тогда теряется меньше водорода. Конечно, каждый конкретный метаноген, скорее всего, содержит несколько α -протеобактерий, и некоторые из них связаны с ним более тесно, чем другие. Таким образом, в то время как в целом ассоциация функционирует вполне успешно, несколько конкретных α -протеобактерий могут страдать от слишком тесной связи. Что, если они задохнутся? При условии, что другие готовы занять их место, гибель нескольких конкретных бактерий может вообще не сказаться на благополучии симбиотического союза, однако гены погибших α -протеобактерий окажутся в окружающей среде. Некоторые из них может «подобрать» метаноген за счет обычного горизонтального переноса генов, и некоторые из них будут включены в его хромосому. Предположим, что этот процесс происходит одновременно у миллионов, возможно, миллиардов метаногенов, вовлеченных в симбиотические отношения с α -протеобактериями. По закону больших чисел, по крайней мере некоторые метаногены получают все необходимые гены (они так и так сгруппированы в одну функциональную единицу — *оперон*). Если так, то метаноген сможет поглощать органические соединения из окружающей среды. За счет того же процесса метаноген может получить гены, ответственные за брожение; на самом деле, ничто не мешает одновременному переносу этих двух наборов генов. Все сводится к законам динамики популяций: если получивший эти гены метаноген более успешен, чем его сородичи, то естественный отбор вскоре многократно приумножит плоды успешного союза.

Однако у этой сказки неожиданный конец. Получив два набора генов за счет горизонтального переноса, метаноген теперь мог всё. Он мог поглощать пищу из окружающей среды и извлекать из нее энергию за счет брожения.словно гадкий утенок, ставший лебедем, он больше не обязан был быть метаногеном. Он мог бродить, где вздумается, не боясь кислорода, который прежде блокировал его единственный источник энергии — производство метана. Более того, в аэробных условиях прочно окопавшиеся внутри метаногена α -протеобактерии могли использовать кислород для гораздо более

эффективного производства энергии, так что они тоже выиграли. Все, что оставалось хозяину (язык не поворачивается называть его метаногеном) — это врезать в мембрану α -протеобактерии кран (АТФ-насос), чтобы выкачивать АТФ. Тогда весь мир лег бы к его ногам. И действительно, АТФ-насосы — чисто эукариотическое изобретение, и, если верить анализам последовательностей соответствующих генов у разных групп эукариот, они появились в самом начале их эволюционной истории.

Итак, ответ на коренной вопрос бытия — а если конкретнее, на вопрос о происхождении эукариотической клетки — очень прост, и гласит он: «перенос генов». Водородная гипотеза объясняет, как за счет последовательности небольших и вполне реальных шагов химическая зависимость между двумя клетками постепенно привела к появлению клетки-химеры, обладавшей органеллами с функциями митохондрий. Такая клетка может импортировать органические молекулы, например сахара, через наружную мембрану и ферментировать их в цитоплазме, подобно тому как это делают дрожжи. Она способна передавать продукты брожения митохондриям, которые могут окислять их с использованием кислорода или, если уж на то пошло, других молекул, например нитратов. Ядра у этой клетки-химеры пока нет. Может быть, она утратила клеточную стенку, а может быть, и нет. Цитоскелет у нее есть, но, скорее всего, клетка еще не научилась менять за счет него форму тела, как это делает амеба; цитоскелет просто играет опорную функцию. Короче говоря, мы имеем дело с безъядерным прообразом эукариотической клетки. Каким путем он мог эволюционировать, чтобы превратиться в полностью сформированную эукариотическую клетку, мы увидим в третьей части книги, а пока, чтобы закончить эту главу, давайте посмотрим, какое место в водородной гипотезе занимает игра случая.

Случайность и необходимость

Каждый логический шаг водородной гипотезы зависит от особенностей давления естественного отбора, которое может оказаться достаточно (или недостаточно) сильным для закрепления каждой конкретной адаптации. Каждый следующий шаг полностью зависел от предыдущего, и именно поэтому абсолютно непонятно, повторялась бы эта конкретная последовательность событий, если бы фильм жизни прокручивали снова и снова, или нет. Противники водородной гипотезы придают наибольшее значение последним нескольким шагам — переходу от химической зависимости, которая «работает» только в отсутствие кислорода, к появлению эукариотической клетки, зависимой от кислорода и процветающей в аэробных условиях. Чтобы это произошло, все гены, необходимые для кислородного дыхания, должны были быть сохранены в целостности на ранних стадиях эволюции химеры, хотя и выпадали из использования на долгое время. Если теория верна, то они, очевидно, все-таки сохранились; но если бы переход занял хоть чуть-чуть больше времени, то гены кислородного дыхания могли бы запросто потеряться за счет мутаций и зависимые от кислорода многоклеточные эукариоты никогда не появились бы на свет. Тогда не было бы и нас; собственно говоря, не было бы ничего, кроме бактериальной слизи.

Тот факт, что эти гены не потерялись, кажется счастливой случайностью на грани возможного. Возможно, один только этот факт объясняет, почему эукариоты возникли только однажды. Однако, быть может, нашего предка подтолкнули в нужном направлении и какие-то особенности окружающей среды. В 2000 г. в журнале *Science* Ариэль Анбар из Рочестерского университета и Эндрю Нолл из Гарварда предположили, что эукариоты

возникли тогда, когда они возникли (а именно во времена повышения содержания кислорода, несмотря на свой строго анаэробный образ жизни) в связи с изменениями химического состава океанической воды. По мере повышения уровня кислорода в атмосфере повышалась и концентрация сульфатов в океане (потому что для образования сульфата (SO_4^{2-}) нужен кислород). Это, в свою очередь, привело к существенному повышению численности сульфатвосстанавливающих бактерий, с которыми мы мимоходом встречались в главе 1. Мы тогда отметили, что в современных экосистемах сульфат-восстанавливающие бактерии почти всегда одерживают верх над метаногенами в конкуренции за водород, и поэтому эти два типа бактерий редко встречаются вместе в современном океане.

Слыша о повышении уровня кислорода, тут же думаешь о свежем воздухе, но на самом деле результаты такого повышения могут быть абсолютно неочевидны. Как я писал в своей предыдущей книге «Кислород: молекула, которая изменила мир»^[27], произошло на самом деле вот что. Зловонные сернистые испарения вулканов содержат серу в форме элементарной серы и сероводорода (сульфида водорода). При взаимодействии с кислородом сера окисляется с образованием сульфатов. Эта же проблема встает перед нами сегодня в виде кислотного дождя — соединения серы, попадающие в атмосферу с заводскими выбросами, окисляются кислородом с образованием серной кислоты, H_2SO_4 . « SO_4 » — это сульфатная группа, и именно она нужна сульфатвосстанавливающим бактериям для окисления водорода, что с точки зрения химии то же самое, что восстановление сульфата, отсюда название бактерий. Теперь мы вплотную подошли к загвоздке. С увеличением уровня содержания кислорода сера окисляется с образованием сульфата, и тот накапливается в Мировом океане: чем больше кислорода, тем больше сульфата. Это сырье для сульфатвосстанавливающих бактерий, и они конвертируют его в сероводород. Хотя сероводород — это газ, он тяжелее воды и потому опускается на дно океана. Дальнейшее зависит от динамического баланса концентраций сульфата, кислорода и т. д. Однако если сероводород образуется в океанских глубинах быстрее, чем кислород (а фотосинтез там проходит менее активно, так как солнечные лучи не проникают на большую глубину), то в результате мы получаем стратифицированный океан. Лучший современный пример — Черное море. В таком океане глубинные воды застаиваются и пахнут сероводородом (так называемые эксинные воды), а прогреваемые солнцем поверхностные воды наполняются кислородом. Геологические данные говорят о том, что именно это произошло с Мировым океаном два миллиарда лет назад, и застойные условия сохранялись потом по меньшей мере миллиард лет, а то и больше.

Вернемся к нашим баранам. Когда содержание кислорода возросло, возросла и численность сульфатвосстанавливающих бактерий. Если, как сегодня, метаногены не могли конкурировать с этими прожорливыми бактериями, то они столкнулись с острой нехваткой водорода. Это веская причина вступить в тесный симбиотический союз с выделяющими водород бактериями, такими как *Rhodobacter*. Пока что все понятно. Но что заставило примитивных эукариот подняться в насыщенные кислородом поверхностные воды, не успев утратить гены кислородного дыхания? Опять-таки это могли быть сульфатвосстанавливающие бактерии. На этот раз конкуренция могла идти за питательные вещества, такие как нитраты, фосфаты и некоторые металлы, — в хорошо освещенных поверхностных слоях океана их гораздо больше. Если примитивные эукариоты больше не были привязаны к своему болоту, то подъем из глубин был им выгоден. В этом случае

конкуренция могла вытолкнуть первые эукариотические клетки в насыщенные кислородом поверхностные слои воды задолго до того, как они утратили гены кислородного дыхания. А в поверхностных слоях эти гены им отлично пригодились. Какая ирония судьбы! Похоже, что величественный эволюционный подъем эукариот был завязан на неравную борьбу между двумя враждующими племенами бактерий; и на слабейшее из них, вынужденное спастись бегством, впоследствии снизошла слава природы. Как сказано в Библии: блаженны кроткие, ибо они наследуют Землю.

Правда ли все это? Пока что мы не можем сказать наверняка. Приходит на ум добродушно-лукавая итальянская поговорка: если и неправда, то хорошо придумано. С моей точки зрения, водородная гипотеза объясняет имеющиеся факты лучше других; кроме того, она почти в идеальной пропорции сочетает вероятное и невероятное, объясняя не только то, как произошли эукариоты, но и то, почему это случилось только один раз.

Есть еще одно соображение, которое кажется мне веским доводом в пользу водородной гипотезы или чего-то подобного, и оно связано с еще более значительным преимуществом, которое предоставляют своим хозяевам митохондри. Оно объясняет, почему *все* известные эукариоты либо имеют митохондрии, либо когда-то имели их. Как мы говорили выше, эукариоты ведут энергетически расточительный образ жизни. Изменения формы тела и поглощение пищи требуют больших энергетических затрат. Единственные эукариоты, которые могут делать эти без митохондрий, — это живущие в роскоши паразиты, которым, кроме изменения формы тела, и делать почти ничего не надо. В следующих нескольких главах мы увидим, что практически все особенности эукариотического образа жизни — изменение формы тела при помощи динамического цитоскелета, увеличение размеров, приобретение ядра, обзаведение большим количеством ДНК, пол, многоклеточность — зависят от наличия митохондрий и потому не могли возникнуть у бактерий или, во всяком случае, это было крайне маловероятно.

Эта причина связана с конкретными деталями механизма производства энергии в мембранах митохондрий. Бактерии и митохондрии производят энергию принципиально одинаковым образом, но митохондрии находятся внутри клеток, а бактерии используют собственную клеточную мембрану. «Внутриклеточность» митохондрий не только объясняет эволюционный успех эукариот, но и проливает свет на само происхождение жизни. Во второй части книги мы рассмотрим механизм производства энергии у бактерий и митохондрий как ключ к проблеме возникновения жизни на Земле и к вопросу о том, почему жизнь дала эукариотам, и только им, возможность наследовать Землю.

Часть 2

Жизненная сила

Энергия протонов и происхождение жизни

Производство энергии в митохондриях — один из самых необычных биологических процессов. Его расшифровка стоит в одном ряду с прозрениями Дарвина и Эйнштейна. Митохондрии перекачивают протоны через мембрану, создавая на нескольких нанометрах электрический заряд, сравнимый по мощности с ударом молнии. Специальные грибовидные белки митохондриальных мембран, которые можно было бы назвать биологическими элементарными частицами, обуздывают энергию протонов, запасая ее в форме АТФ. Этот ключевой биологический механизм не менее важен для жизни, чем сама ДНК, а еще он позволяет понять, как возникла жизнь на Земле.



«Биологические элементарные частицы» — образующие энергию белки в мембранах митохондрий

Энергия и жизнь неразделимы. Если вы перестанете дышать, то не сможете производить необходимую для жизни энергию и умрете через несколько минут. Дышите! Попадающий в легкие кислород транспортируется практически во все 15 триллионов клеток вашего тела, где используется для расщепления глюкозы при клеточном дыхании. Ваш организм —

фантастическая энергетическая машина. Даже сидя в кресле, вы каждую секунду конвертируете, в пересчете на грамм веса, в 10 тысяч раз больше энергии, чем само Солнце.

Это звучит, мягко говоря, сомнительно, поэтому обратимся к цифрам. Светимость Солнца составляет примерно 4×10^{26} Вт, а его общая масса — 2×10^{30} кг. За прогнозируемое время его существования (около 10 миллиардов лет) один грамм солнечного вещества должен произвести около 60 миллионов килоджоулей энергии. Но поскольку это происходит не взрывообразно, а медленно и постепенно, уровень производства энергии стабилен на протяжении долгого времени. В каждый конкретный момент термоядерные реакции идут лишь в малой части огромной массы Солнца, и только в его плотном ядре. Именно поэтому Солнце может гореть так долго. Разделив светимость Солнца на его массу, мы получим, что каждый грамм его вещества производит примерно 0,0002 мВт энергии, то есть 0,0 000 002 Дж энергии на грамм за секунду (0,2 мДж/г/с). Теперь предположим, что вы весите 70 кг и ежедневно получаете с пищей около 12 600 кДж (около 3000 калорий) — по крайней мере, столько обычно съедаю я. При эффективности всего лишь 30 % конвертация этого количества энергии (в тепло, работу или жировые отложения) в среднем дает 2 мДж на грамм за секунду (2 мДж/г/с) или около 2 мВт на грамм — в 10 тысяч раз больше, чем Солнце. Некоторые «особо активные» бактерии, например *Azotobacter*, генерируют до 10 Дж на грамм за секунду, превосходя Солнце по производительности в 50 миллионов раз.

На клеточном уровне во всех живых существах — даже в неподвижных на первый взгляд растениях, грибах и бактериях — все время что-то происходит. Клетки, словно хорошо отлаженный механизм, с механической регулярностью направляют энергию на определенные задачи, такие как движение, деление, сборка органелл или транспорт молекул. Подобно механизмам, клетки состоят из подвижных частей, и чтобы привести их в движение, тоже нужна энергия. Жизненные формы, не умеющие сами генерировать энергию, почти неотличимы от неживой материи, во всяком случае, в философском смысле. Вирусы только кажутся нам живыми. На самом деле они обретаются в мире теней на границе между живой и неживой природой. Они несут всю информацию, необходимую для самовоспроизведения, но вынуждены оставаться инертными до тех пор, пока не заразят какую-нибудь клетку. Ее энергия и клеточное оборудование необходимы им для размножения. Это означает, что вирусы не были первыми «живыми» существами на Земле, не могли они и занести на Землю жизнь из космоса. Вирусы целиком и полностью зависят от живых организмов. Они просто устроены, но это не примитивная, а утонченная простота, которую можно было бы назвать лаконичной сложностью.

Биологической энергии, несмотря на ее очевидную важность, уделяется гораздо меньше внимания, чем она того заслуживает. Если послушать молекулярных биологов, главное в жизни — информация. Она закодирована в генах, которые регламентируют сборку белков, клеток и целых организмов. Двойная спираль ДНК — то, из чего сделаны гены, — стала символом нашей информационной эпохи, и нет человека, который бы не слышал про Уотсона и Крика, разгадавших ее структуру. Известность этих двух ученых сложилась под влиянием их личных особенностей, практического значения их открытия и его символической подоплеки. Крик и Уотсон, блестящие исследователи и яркие личности, преподнесли миру структуру ДНК с апломбом фокусника, извлекающего кролика из шляпы. «Двойная спираль», знаменитая книга Уотсона об их открытии, завладела умами целого поколения и коренным образом повлияла на восприятие науки широкой публикой, а ее автор был и остается последовательным и пламенным пропагандистом генетических

исследований. В практическом плане секвенирование генов позволило сравнить человека с другими организмами, заглянуть в наше собственное прошлое, а также в историю жизни на Земле. Проект «Геном человека» обещает разгадать глубинные загадки человеческой природы, генная терапия — луч надежды для больных тяжелейшими генетическими заболеваниями. Но прежде всего ген — это мощный символ. Мы можем до хрипоты спорить об относительной важности наследственности и окружающей среды, оспаривать довлеющее влияние генов, беспокоиться о генно-модифицированных продуктах, осуждать клонирование и использование генной инженерии для определения качеств будущего ребенка. Однако каково бы ни было наше мнение по каждому из этих пунктов, они волнуют нас потому, что внутренний голос говорит нам: «Гены — это очень важно».

Центральное положение в современной биологии занимает молекулярная биология, и, может быть, поэтому, когда речь заходит об энергетических аспектах жизни, мы склонны отделяться общими словами, признавая их важность лишь постольку-поскольку, примерно так, как мы признаем, что индустриальная революция была необходимым шагом современному информационному обществу. И ребенку понятно, что компьютеру нужно электричество, кто же захочет обсуждать столь банальную тему всерьез. Компьютеры важны потому, что позволяют обрабатывать данные, а не потому, что они электронные. Проблема электропитания остро встает только тогда, когда сел аккумулятор, а розетки поблизости нет. Так и в биологии: никто не сомневается, что для функционирования клетки нужна энергия, но это второстепенный вопрос по сравнению с информационными системами, которые эту энергию контролируют и используют. Без энергии нет жизни, но энергия без контролирующей ее информации кажется нам разрушительной, подобно вулкану, землетрясению или взрыву. Но так ли это? Животворные солнечные лучи — свидетельство того, что неконтролируемый поток энергии вовсе не обязательно разрушителен.

Перспективы развития генетики волнуют всех, но мне интересно, многие ли задумываются об опасностях, которыми чревата биоэнергетика. Терминология этой науки такова, что в Советском Союзе ее объявили бы мракобесием; недоступная непосвященным, она пестрит загадочными знаками, словно мантия колдуна. Даже усердные студенты-биохимики избегают таких терминов, как «хемиосмос» и «протон-движущая сила». Не исключено, что биоэнергетические теории окажутся ничуть не менее важными, чем генетические, но они гораздо менее известны широкой публике. Имя Питера Митчелла, героя биоэнергетики, получившего Нобелевскую премию по химии в 1978 г., известно немногим, хотя по справедливости он должен был бы быть не менее знаменит, чем Уотсон и Крик. В отличие от них, Митчелл был гением эксцентричным, склонным к уединению. Отремонтировав по собственным проектам старое поместье в Корнуолле, он оборудовал в нем личную лабораторию. Некоторое время расходы на исследования отчасти покрывал доход от стада молочных коров, и Митчелл даже получил премию за качество сливок. Он не написал ничего, что могло бы соперничать с «Двойной спиралью» Уотсона. Кроме обычных статей в академических журналах (написанных, надо признать, даже более сухим и непонятным языком, чем средняя научная статья), он изложил свои теории в двух «серых книжечках», опубликовал их за свой счет и разослал нескольким интересующимся темой специалистам. Его идеи нельзя выразить в форме одной запоминающейся картинки вроде двойной спирали, которая сразу напоминала бы людям о роли науки. Тем не менее именно Митчелл внес наибольший вклад в формулировку и доказательство одной из величайших гипотез в области биологии. Странная на первый взгляд, она вскоре произвела настоящую

революцию и смела многие устоявшиеся представления. Как писал видный молекулярный биолог Лесли Оргел, «впервые после Дарвина в биологии появилась столь же неожиданная и противоречащая здравому смыслу идея, как, например, теории Эйнштейна, Гейзенберга или Шрёдингера... его современники с полным правом могли бы спросить: „Вы это серьезно, доктор Митчелл?“»

Вторая часть моей книги посвящена открытому Митчеллом способу производства энергии живыми организмами и важности его идей для понимания происхождения жизни. В следующих главах идеи Митчелла позволят нам понять, чем мы обязаны митохондриям и почему они играют такую важную роль в эволюции высших форм жизни. Мы увидим, что особенности механизма генерации энергии принципиально важны, так как именно они ограничивают число возможных направлений эволюции, причем ограничения эти существенно различаются у бактерий и эукариот. Именно они не позволили бактериям выйти за пределы бактериального мира и стать сложными многоклеточными организмами. Напротив, эукариотам их механизм генерации энергии предоставил неограниченные возможности роста и усложнения организации. Благодаря ему они постепенно поднимались по лестнице эволюции, создавая наш удивительный и затейливый мир. Однако механизм производства энергии накладывает ограничения и на эукариот, только иначе, чем на бактерии. Мы увидим, например, что эти ограничения объясняют наличие пола и даже возникновение двух полов. Более того, мы поймем, что в контракте, который мы заключили с митохондриями два миллиарда лет назад, значились мелким шрифтом еще два обязательных условия — старение и смерть.

Чтобы все это понять, нужно сначала усвоить, почему открытие Митчеллом энергетических основ жизни так важно. В общих чертах его идеи просты, но чтобы в полной мере осознать их значимость, придется углубиться в их детали. Для этого мы рассмотрим идеи Митчелла в исторической перспективе, а по пути сможем посмаковать различные дилеммы и посмотреть, как справлялись с ними великие умы золотого века биохимии. Мы пройдем по сияющей дороге открытий, усыпанной Нобелевскими премиями, и в конце поймем, что позволяет клеткам производить больше энергии, чем само Солнце.

4. Смысл дыхания

Метафизики и поэты всегда вдохновенно писали о пламени жизни. Знаменитый алхимик Парацельс писал в XVI в.: «Человек, лишенный воздуха, угасает как огонь». Считается, что метафоры проливают свет на истину, однако я подозреваю, что метафизики с презрением отнеслись бы к «отцу современной химии» Лавуазье, утверждавшему, что «пламя жизни» — не метафора, а точный аналог настоящего пламени. Горение и дыхание — одно и то же, утверждал Лавуазье, придавая метафоре буквальный научный смысл (а этого поэты терпеть не могут). Лавуазье писал: «Дыхание — это медленное горение углерода и водорода, во всех отношениях похожее на то, что происходит в лампе или зажженной свече, и, с этой точки зрения, дышащие животные являются активными горючими материалами, которые горят и поглощают сами себя... транспортирует топливо само вещество животного, кровь. Если животные не будут регулярно восполнять за счет питания то, что они теряют за счет дыхания, в лампе скоро выгорит масло и животное погибнет, как потухает лампа, из-за недостатка питания»^[28].

Животное извлекает углерод и водород из органических веществ, содержащихся в пище, например из глюкозы, так что Лавуазье был прав, когда писал, что запасы дыхательного «топлива» пополняются за счет питания. Четыре года спустя, во время Французской революции, Лавуазье казнили на гильотине. Бернард Джаффе в своей книге *Crucibles: The Story of Chemistry from Ancient Alchemy to Nuclear Fission* («Горнило. История химии от древней алхимии до расщепления ядра») выносит этому действию приговор потомков: «До тех пор, пока мы не поймем, что самым серьезным преступлением французской революции была не казнь короля, а казнь Лавуазье, наша система ценностей останется ущербной, ибо Лавуазье был одним из трех или четырех величайших мужей Франции». Сто лет спустя, в 1890-е гг., Лавуазье поставили памятник; правда, позже выяснилось, что скульптор взял за образец не Лавуазье, а Кондорсе, секретаря Академии в последние годы жизни Лавуазье. Французы прагматично решили, что «все люди в париках на одно лицо», и статуя оставалась на месте, пока ее не переплавили во время Второй мировой войны.

Лавуазье коренным образом изменил наше представление о химии дыхания, но даже он не знал, где же происходит этот процесс, полагая, что в крови, когда она проходит через легкие. На самом деле, этот вопрос оставался спорным на протяжении большей части XIX в., и только в 1870 г. немецкий физиолог Эдуард Пфлюгер наконец убедил коллег, что дыхание происходит внутри клеток тела и является общей особенностью всех живых клеток. Но и тогда никто не знал наверняка, в каком же месте клетки происходит дыхание; большинство считали, что в ядре. В 1912 г. Бенджамин Ф. Кингсбери предположил, что дыхание приурочено к митохондриям, но эта точка зрения была принята большинством ученых лишь в 1949 г., когда Юджин Кеннеди и Альберт Леннинджер впервые показали, что в митохондриях локализуются дыхательные ферменты.

Сжигание глюкозы в процессе дыхания — это электрохимическая реакция, а если точнее, *окисление*. Согласно современному определению, вещество *окисляется*, если теряет один или несколько электронов. Кислород (O₂) — мощный окислитель, так как имеет сильное химическое «влечение» к электронам и обычно «отбирает» их у таких веществ, как глюкоза или железо. Напротив, если вещество получает электроны, оно *восстанавливается*. Когда кислород получает электроны от глюкозы или железа, говорят, что он

восстанавливается до воды (H_2O). Обратите внимание, что при образовании воды каждый атом молекулы кислорода также приобретает два протона (H^+), чтобы уравновесить заряд. Это означает, что, в общем и целом, окисление глюкозы равнозначно переносу двух электронов и двух протонов, которые вместе составляют два целых атома водорода, от глюкозы к кислороду.

Окисление и восстановление называют встречно-параллельными реакциями: они всегда протекают вместе. Это связано с тем, что изолированные электроны нестабильны, и их нужно извлечь из другого соединения. Любая реакция, при которой происходит перенос электронов от одной молекулы к другой, называется *окислительно-восстановительной*, потому что один ее участник окисляется, а другой в то же самое время восстанавливается. По сути дела, все реакции, при помощи которых живые существа производят энергию, являются окислительно-восстановительными. Для этого необязательно нужен кислород. Многие химические реакции являются окислительно-восстановительными, так как при них происходит перенос электронов, но кислород в них не вовлечен. Окислительно-восстановительной реакцией можно считать даже электрический ток в аккумуляторе, потому что электроны «текут» от донора (который окисляется) к акцептору (который восстанавливается).

Таким образом, когда Лавуазье говорил, что дыхание — это реакция сгорания (или окисления), с химической точки зрения он был прав. Однако он заблуждался в своих предположениях не только о месте, где протекает дыхание, но и о его функциях. Он считал, что дыхание нужно для производства «неразрушаемого флюида» — тепла. Но люди — не горящие свечи. При сжигании топлива мы не просто испускаем энергию в форме тепла, а используем ее, чтобы бегать, думать, поднимать тяжести, готовить обед, заниматься любовью или, если уж на то пошло, изготавливать свечи. Все эти виды деятельности можно считать «работой», в том смысле, что для их совершения нужна энергия; спонтанно они не происходят. Представления о дыхании, которые отражали бы все эти соображения, не могли появиться до того, как люди лучше поняли природу самой энергии, а это произошло в середине XIX в., когда появилась наука термодинамика. Самое поучительное открытие, которое сделали английские ученые Джеймс Прескотт Джоуль и Уильям Томпсон (лорд Кельвин) в 1843 г., заключалось в том, что тепло и механическая работа взаимозаменяемы (на этом основано действие парового двигателя). Это привело к пониманию более общего принципа, впоследствии названного первым законом термодинамики: энергию можно перевести из одной формы в другую, но нельзя создать или разрушить. В 1847 г. немецкий врач и физик Германн фон Гельмгольц приложил эти идеи к биологии, показав, что энергия, высвобождающаяся из молекул пищи в процессе дыхания, частично используется для генерации силы мышцами. Такое приложение законов термодинамики к сокращению мышц было удивительно «механистичным» откровением, необычным для эпохи господства «витализма» — веры в то, что жизнь анимируют особые силы, или духи, которые нельзя воспроизвести химическим путем.

Благодаря новому взгляду на энергию постепенно сложилось понимание того, что молекулярные связи содержат скрытую «потенциальную» энергию, которая может высвободиться в процессе реакций. Живые существа способны отчасти улавливать или «консервировать» эту энергию в разных видах, а затем направлять ее на совершение работы, например сокращение мышц. Поэтому на самом деле говорить о «производстве энергии» живыми существами некорректно, хотя это настолько удобное выражение, что мне уже не

раз случалось впадать в ересь. Когда я говорю «производство энергии», я имею в виду конверсию потенциальной энергии химических связей питательных веществ, например глюкозы, в биологическую энергетическую «валюту», которую организмы используют для совершения разнообразной работы; иными словами, я имею в виду производство большого количества такой «энергетической валюты». Именно о ней сейчас и пойдет речь.

«Цитохроматизм»

К концу XIX в. ученые знали, что дыхание происходит в клетках и является источником энергии для жизни. Но вопрос о том, как именно это происходит, как энергия, высвобождающаяся в процессе окисления глюкозы, связана с энергетическими потребностями жизни, оставлял простор для догадок.

Было ясно, что глюкоза не воспламеняется самопроизвольно в присутствии кислорода. Как говорят химики, кислород активен термодинамически, но устойчив кинетически: он медленно вступает в реакции. Это связано с тем, что перед тем, как вступить в реакцию, кислород должен быть «активирован». Такая активация требует либо вложения энергии (например, при зажигании спички), либо присутствия катализатора — вещества, снижающего энергию активации, необходимую для реакции. Ученым Викторианской эпохи казалось очевидным, что любой катализатор дыхания должен содержать железо, так как оно имеет высокое сродство к кислороду (вспомним ржавчину), но при этом способно обратимо с ним связываться. Было известно одно вещество, которое содержит железо и обратимо связывается с кислородом. Это гемоглобин — пигмент, придающий красный цвет эритроцитам; и именно цвет крови был первой подсказкой, позволившей понять, как протекает дыхание в живых клетках.

Пигменты (например, гемоглобин) окрашены потому, что поглощают свет в определенной полосе цветового спектра (вспомним радугу) и отражают свет других полос. Та область, в которой вещество поглощает свет, называется его спектром поглощения. При связывании с кислородом гемоглобин поглощает свет сине-зеленой и желтой части спектра, а отражает красный, вот почему артериальная кровь кажется нам ярко-красной. Спектр поглощения меняется, когда гемоглобин теряет кислород в венозной крови. Дезоксигемоглобин поглощает свет в зеленой части спектра и отражает красный и синий. Поэтому венозная кровь имеет багровый оттенок.

Учитывая, что дыхание происходит внутри клеток, исследователи стали искать похожий пигмент в тканях, а не в крови животных. Первым, кто добился успеха, был ирландский практикующий врач по имени Чарльз Макманн. Исследованиями он занимался в свободное от работы время в лаборатории, которую устроил на чердаке конюшни, где обычно хранилось сено. Сквозь щель в стене он следил за тропинкой, по которой к нему ходили пациенты, и, если не желал, чтобы его беспокоили, заранее звонил в колокольчик, подавая знак домохозяйке. В 1884 г. Макманн обнаружил в животных тканях пигмент, спектр поглощения которого варьировал примерно так, как у гемоглобина. Он утверждал, что это и есть искомый «дыхательный пигмент», но, к сожалению, не смог объяснить его сложный спектр поглощения, и даже не смог убедительно показать, что этот спектр действительно принадлежит этому пигменту. Открытие Макманна было забыто до тех пор, пока в 1925 г. этот пигмент не переоткрыл Дэвид Кейлин — ученый родом из Польши, работавший в Кембридже. По общим отзывам, Кейлин был не только блестящим исследователем и

вдохновенным лектором, но и очень порядочным человеком, и он всегда подчеркивал, что приоритет этого открытия принадлежит Макманну. На самом деле Кейлин пошел гораздо дальше своего предшественника. Он показал, что сложность спектра поглощения связана с тем, что он относится не к одному, а к трем пигментам. Таким образом, он переступил камень преткновения, который сбил с толку Макманна. Кейлин назвал эти пигменты *цитохромами* (клеточными пигментами) и обозначил их буквами *a*, *b* и *c* согласно расположению полос на их спектрах поглощения. Эти буквенные обозначения до сих пор в ходу.

Однако было одно затруднение: как ни странно, ни один из открытых Кейлином цитохромов не взаимодействовал непосредственно с кислородом. Чего-то явно не хватало. На это недостающее звено пролил свет немецкий химик Отто Варбург, работавший в Берлине и получивший за свою работу Нобелевскую премию в 1931 г. Я сказал «пролил свет», потому что наблюдения Варбурга были косвенными и при этом очень хитроумными. Иначе было и нельзя, потому что дыхательные пигменты, в отличие от гемоглобина, присутствуют в клетке в исчезающе малых количествах, и их нельзя было выделить и изучить напрямую, используя грубые методы того времени. Варбург догадался, что вычислить спектр поглощения того, что он называл «дыхательным ферментом»^[29], можно благодаря странному химическому свойству монооксида углерода (СО, или угарный газ), который связывается с соединениями железа в темноте, но отсоединяется (диссоциирует) от них на свету. Оказалось, что спектр поглощения дыхательного фермента соответствует спектру гемина — соединения, похожего на гемоглобин и хлорофилл (зеленый пигмент растений, поглощающий солнечный свет в процессе фотосинтеза).

Интересно, что дыхательный фермент активно поглощал свет в синей части спектра, а отражал зеленый, желтый и красный. Поэтому он имел коричневатый оттенок, а не красный, как гемоглобин, и не зеленый, как хлорофилл. Варбург обнаружил, что простые химические изменения могли превратить дыхательный фермент в красный или зеленый, и тогда спектр поглощения становился очень похожим на спектры гемоглобина или хлорофилла. Это навело его на предположение, которое он озвучил в своей нобелевской лекции: «от этого фермента произошли как пигмент крови, так и пигмент листьев <...> очевидно, он существовал до гемоглобина и хлорофилла». Из этих слов следует, что дыхание возникло в эволюции раньше фотосинтеза. Как мы увидим чуть позже, это прозрение Варбурга оказалось совершенно верным.

Дыхательная цепь

Несмотря на большой шаг вперед, Варбург все еще не мог понять, как именно происходит дыхание. На момент получения Нобелевской премии он склонялся к мысли, что дыхание — одноступенчатый процесс (при котором вся энергия глюкозы высвобождается одновременно), и не мог объяснить, какое отношение к дыханию имеют открытые Дэвидом Кейлином цитохромы. Тем временем сам Кейлин разрабатывал концепцию *дыхательной цепи*. Он предполагал, что атомы водорода или, по крайней мере, составляющие их протоны и электроны отрываются от глюкозы и передаются по цепочке цитохромов, от одного к другому, как пожарные передают друг другу ведра, до тех пор, пока, наконец, не наступит реакция с кислородом с образованием воды. В чем преимущество такой последовательности мелких шажков? Любой, кто видел фотографии крушения «Гинденбурга» — самого большого

дирижабля в мире^[30], — имеет представление о том, какое огромное количество энергии высвобождается при взаимодействии водорода с кислородом. Если разбить эту реакцию на несколько промежуточных этапов, то на каждом из них можно получать небольшое и управляемое количество энергии, говорил Кейлин. Потом эту энергию организм мог бы использовать (как — тогда еще не знали) для совершения работы, например сокращения мышц.

В 1920-е и 1930-е гг. Кейлин и Варбург, расходившиеся во взглядах на многие детали процесса дыхания, вели оживленную переписку. По иронии судьбы найти подтверждение предложенной Кейлином концепции дыхательной цепи удалось не автору концепции, а Варбургу, который в 1930-х гг. открыл дополнительные небелковые компоненты (коферменты) этой цепи. В 1944 г. Варбургу присудили вторую Нобелевскую премию, однако, будучи евреем, он не получил ее из-за запрета Гитлера. (Тем не менее международная известность ученого, по-видимому, произвела впечатление даже на Гитлера, во всяком случае, Варбург избежал концлагеря или чего похуже.) Как ни печально, глубокое проникновение Кейлина в структуру и функции дыхательной цепи так и не было отмечено Нобелевской премией, что, несомненно, было упущением Нобелевского комитета.

Общая картина на тот момент складывалась такая. Глюкоза расщепляется на более мелкие фрагменты, которые используются в карусели взаимосвязанных реакций, известной под названием цикла Кребса^[31]. В процессе этих реакций атомы углерода и кислорода отщепляются и выводятся в виде побочного продукта — углекислого газа. Атомы водорода связываются с коферментами Варбурга и поступают в дыхательную цепь. Там их разбирают на электроны и протоны, дорожки которых тут же расходятся. Что происходит с протонами, мы узнаем потом, а пока давайте проследим за электронами. Их передают по всей длине дыхательной цепи переносчики электронов. Каждый переносчик сначала восстанавливается (приобретает электроны), а потом окисляется (теряет электроны), передавая их следующему звену цепи. Это означает, что дыхательная цепь образует последовательность связанных окислительно-восстановительных реакций, то есть ведет себя как миниатюрный электрический провод. Электроны передаются по нему от переносчика к переносчику со скоростью примерно 1 электрон за 5–20 миллисекунд. Окислительно-восстановительные реакции являются экзергоническими, то есть при их протекании высвобождается энергия, которая может быть направлена на совершение работы. На заключительном этапе электроны переходят от цитохрома с к кислороду, где воссоединяются с протонами, образуя воду. Последняя реакция происходит в дыхательном ферменте Варбурга, который Кейлин переименовал в *цитохромоксидазу*, так как он использует кислород для окисления цитохрома с. Этот термин прижился и поныне в ходу.

Сегодня мы знаем, что дыхательная цепь организована в четыре гигантских молекулярных комплекса, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрии (рис. 5).

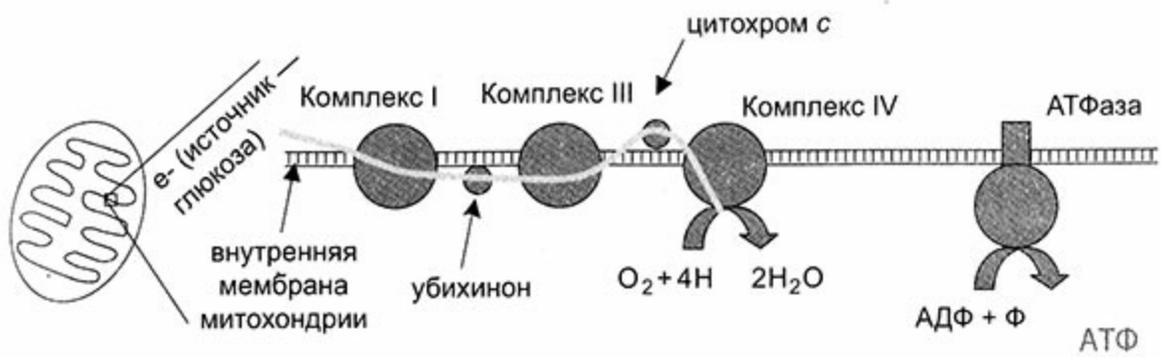


Рис. 5. Упрощенная схема дыхательной цепи, на которой показаны комплексы I, III и IV, а также АТФаза. Комплекс II не показан, так как электроны (e-) поступают в дыхательную цепь либо через комплекс I, либо через комплекс II, и передаются дальше от одного из этих комплексов к комплексу III переносчиком электронов убихиноном (другое название — кофермент Q; его продают в супермаркетах как пищевую добавку, хотя ее эффективность, позволю заметить, сомнительна). Волнистой линией показан путь электронов по цепи. Цитохром с переносит электроны от комплекса III к комплексу IV (цитохромоксидаза), где они реагируют с протонами и кислородом с образованием воды. Обратите внимание, что все эти комплексы интегрированы в мембрану по отдельности. Убихинон и цитохром с передают электроны от одного комплекса к другому, а вот роль промежуточного звена, соединяющего поток электронов с синтезом АТФ в АТФазе на более поздних этапах дыхательной цепи, оставалась загадкой, сводившей с ума целое поколение биохимиков

Каждый комплекс в миллионы раз больше атома углерода, но все же едва различим под электронным микроскопом. Каждый комплекс состоит из многочисленных белков, коферментов и цитохромов, включая те, что были открыты Кейлином и Варбургом. Интересно, что некоторые из этих белков кодируются митохондриальными генами, а другие — ядерными генами, так что комплексы представляют собой сочетание продуктов двух разных геномов. Во внутренней мембране одной митохондрии находятся десятки тысяч полных дыхательных цепей. По-видимому, эти цепи физически разобщены между собой; судя по всему, физически разобщены даже комплексы в пределах одной цепи.

АТФ — универсальная энергетическая валюта

Хотя предложенная Кейлином концепция дыхательной цепи оказалась верна по сути, один из главных вопросов — каким образом энергия сохраняется, вместо того, чтобы рассеяться на месте? — оставался без ответа.

Энергия высвобождается за счет транспортировки электронов по дыхательной цепи к кислороду, но впоследствии используется в других местах клетки, как правило, уже за пределами митохондрий. Должен был быть посредник, предположительно, какая-то молекула, которая сохраняла бы высвобожденную в процессе дыхания энергию, а затем передавала бы ее в другие компартменты клетки и сопрягала с какой-то работой. Этот посредник должен был быть достаточно универсальным, чтобы его можно было использовать для совершения разных типов выполняемой клеткой работы, а еще он должен был быть достаточно устойчив, чтобы оставаться неизменным до тех пор, пока он не понадобится (потому что даже перемещения по клетке занимают некоторое время). Иными словами, он должен был быть молекулярным эквивалентом единой валюты, мелкой монетой,

которой можно было бы расплачиваться в обмен за услуги. Тогда дыхательная цепь — монетный двор, где чеканят эту монету. Только что она собой представляет?

Разгадка впервые забрезжила в исследованиях, посвященных брожению. Освященная временем важность брожения для виноделия и пивоварения создавала неверное представление, что этот процесс хорошо изучен, а на самом деле о нем было известно очень мало. Основы понимания его химической природы заложил опять-таки Лавуазье. Он взвесил все продукты брожения и заявил, что это всего лишь химическое расщепление сахара с образованием спирта и углекислого газа. Конечно, он был совершенно прав, но в некотором смысле упустил главное, так как рассматривал брожение как чисто химический процесс без изначально присущей ему функции. Лавуазье считал дрожжи просто осадком, который, так уж случилось, катализировал химическое расщепление сахара.

К XIX в. ученые, занимавшиеся изучением механизма брожения, разбились на два лагеря. Одни полагали, что брожение — биологический процесс, имеющий определенную функцию (это были в большинстве своем виталисты, верившие в особую жизненную силу, несводимую к «простой» химии). Другие считали брожение чисто химическим процессом (и это были в основном сами химики). Конец этой вековой распри положил принадлежавший к лагерю виталистов Луи Пастер. Он показал, что дрожжи состоят из живых клеток и что эти клетки осуществляют брожение в отсутствие кислорода. Широко известно высказывание Пастера «брожение — это жизнь без кислорода». Будучи виталистом, Пастер был убежден, что у брожения должна быть цель, то есть какая-то полезная для дрожжей функция, однако даже он признавался, что не имеет «ни малейшего представления» о том, что это за цель.

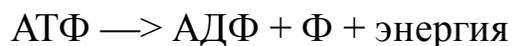
Всего лишь через два года после смерти Пастера (1895 г.) вера в то, что для брожения необходимы живые дрожжи, была развенчана Эдуардом Бухнером, будущим лауреатом Нобелевской премии по химии (1907 г.). В то время как Пастер использовал для своих исследований французские винные дрожжи, Бухнер использовал немецкие пивные дрожжи. Немецкие дрожжи явно оказались позабористее, так как Бухнеру, в отличие от Пастера, удалось растереть их в ступке с песком до получения кашеобразной массы, а затем при помощи гидравлического пресса выжать из этой массы сок. Когда к этому «отжатому дрожжевому соку» добавляли сахар, а затем смесь инкубировали, брожение начиналось через несколько минут. Спирт и углекислый газ образовывались при этом в той же пропорции, что и в случае живых дрожжей, хотя и в меньшем объеме. Бухнер предположил, что брожение осуществляют биологические катализаторы, которые он назвал *энзимами*^[32] (от греческого *en zyme* — содержащийся в дрожжах). Он сделал вывод, что живые клетки — химические фабрики, на которых энзимы производят разнообразные продукты. Бухнер впервые показал, что эти химические фабрики можно воссоздать даже после гибели самих клеток, главное — подобрать подходящие условия. Это открытие возвестило конец эпохи витализма. Такой редуccionистский подход к объяснению живых процессов стал доминирующей темой молекулярной биологии в XX в. С другой стороны, в свете открытия Бухнера живые клетки стали рассматривать как мешки с ферментами, а этот подход, как мы увидим, по сей день притупляет наше осознание важности биологических мембран.

Изучая дрожжевые соки Бухнера, сэр Артур Гарден в Англии, Ханс фон Эйлер в Германии и другие исследователи первых десятилетий XX в. постепенно сложили воедино последовательность шагов в процессе брожения. Всего им удалось выделить двенадцать стадий, и каждую катализировал свой собственный энзим. Эти этапы связаны друг с другом, как конвейер на фабрике: продукт одной реакции является начальной точкой для другой. За

эту работу Гарден и фон Эйлер совместно получили Нобелевскую премию в 1929 г. Однако самое удивительное открытие было сделано в 1924 г., когда еще один нобелевский лауреат, Отто Мейергоф, показал, что практически такой же процесс происходит в мышечных клетках. Конечно, в мускулах конечным продуктом является молочная кислота, от которой возникают судороги, а не приятное алкогольное опьянение, но Мейергоф показал, что почти все двенадцать этапов конвейерного производства те же самые, что и при брожении. Это явилось удивительным примером фундаментального единства жизни, знаком того, что, как утверждал еще Дарвин, даже простые дрожжи родственны людям.

К концу 1920-х гг. стало ясно, что клетки используют брожение для производства энергии. Брожение выступает в роли резервного (а в некоторых клетках — единственного) источника питания, который включается, когда главный генератор — кислородное дыхание — выходит из строя. Таким образом, брожение и дыхание стали рассматривать как параллельные процессы, обеспечивающие клетки энергией, только один работает в отсутствие кислорода, а другой — когда кислород есть. Но более глобальный вопрос оставался открытым: как эти отдельные шаги связаны с консервацией энергии для использования в других частях клетки в другое время? Производит ли брожение, как и дыхание, какую-то «энергетическую» валюту?

Ответ был найден в 1929 г., когда Карл Ломанн в Гейдельберге открыл АТФ. Ломанн показал, что брожение связано с синтезом АТФ (аденозин трифосфата), который может запасаться в клетке для использования в течение нескольких часов. АТФ состоит из аденозина, связанного с тремя фосфатными группами, которые присоединены к нему одна за другой в виде довольно хлипкого «хвостика». При отщеплении терминальной фосфатной группы высвобождается большое количество энергии, которая может использоваться для совершения работы — на самом деле *должна* использоваться для совершения большей части биологической работы. В 1930-х гг. русский биохимик Владимир Энгельгардт показал, что АТФ необходим для сокращения мышц: лишенные АТФ мышцы становятся ригидными, как, например, в случае *rigor mortis* — трупного окоченения. При расщеплении АТФ в мышечных волокнах высвобождается энергия, необходимая для сокращения и последующего расслабления; при этом образуются аденозин-дифосфат (АДФ) и фосфат (Ф):



Поскольку запас АТФ в клетке ограничен, она должна постоянно образовываться из АДФ и фосфата, а для этого, естественно, нужно поступление энергии, как можно убедиться, прочитав приведенное выше уравнение справа налево. В этом и заключается функция брожения: предоставить энергию, необходимую для регенерации АТФ. При сбраживании одной молекулы глюкозы регенерируют две молекулы АТФ.

Энгельгардт тут же приготовился к решению следующей проблемы. АТФ *нужен* для сокращения мышц, но образуется только при брожении, когда уровень кислорода низок. Если мышцы должны сокращаться в присутствии кислорода, то, наверное, необходимый АТФ производится за счет какого-то другого процесса; это, считал Энгельгардт, должно быть, и есть функция кислородного дыхания. Другими словами, кислородное дыхание служит в том числе и для производства АТФ. Энгельгардт попытался доказать это утверждение. В то время исследователи сталкивались со сложностью чисто технического характера: мышечные волокна трудно измельчить так, чтобы их можно было использовать для изучения дыхания,

они повреждаются и начинают «подтекать». Энгельгардт сделал необычный ход — использовал в качестве экспериментальной модели эритроциты птиц, с которыми проще иметь дело. Так он показал, что при дыхании действительно возникает АТФ, причем в гораздо большем количестве, чем при брожении. Вскоре после этого испанец Северо Очоа определил, что при дыхании из одной молекулы глюкозы могут возникать целых 38 молекул АТФ (в 1959 г. он получил за это открытие Нобелевскую премию). Это означает, что при кислородном дыхании образуется в 19 раз больше АТФ на одну молекулу глюкозы, чем при брожении. Общий объем образующейся АТФ поражает воображение. В организме среднестатистического человека АТФ образуется со скоростью 9×10^{20} молекул в секунду, то есть за день в организме «прокручивается» — образуется и используется примерно 65 кг АТФ!

Мало кто так сразу взял и поверил в универсальную значимость АТФ, однако работы Фрица Липмана и Германа Калькара в Копенгагене в 1930-е гг. подтвердили ее. В 1941 г. Липман и Калькар (к тому времени уже работавшие в США) провозгласили АТФ «универсальной энергетической валютой» жизни. Это звучало очень смело; в те времена подобные высказывания вполне могли навлечь на себя праведное негодование научной общественности и стоить авторам карьеры. Тем не менее АТФ действительно служит универсальной энергетической валютой, хотя, учитывая всю пышность и многообразие жизни, в это трудно поверить. Он содержится во всех изученных типах клеток, будь то клетки растений, животных, грибов или бактерий. В 1940-е гг. было известно, что АТФ — продукт и брожения, и дыхания, а к 1950 — в этот список был добавлен фотосинтез, так как при нем тоже образуется АТФ, только за счет улавливания энергии солнечных лучей. Итак, три великие энергетические магистрали — дыхание, брожение и фотосинтез — ведут к образованию АТФ, что еще раз свидетельствует о фундаментальном единстве жизни.

Неуловимая тильда

АТФ содержит так называемую «макроэргическую» связь, при разрыве которой высвобождается значительное количество энергии. Такую связь в химии обозначают не обычной черточкой, а знаком «тильда» (~). Энергия, высвобождающаяся при разрыве этой связи, может быть использована для совершения разных типов работы в клетке. Пока все просто, но это, к сожалению, кажущаяся простота, потому что ничего такого уж необычного в химических связях АТФ нет. Необычно другое — *равновесие* между АТФ и АДФ. Если бы реакция была предоставлена самой себе, в клетке было бы гораздо меньше АТФ (по сравнению с АДФ). Если смешать АТФ и АДФ в пробирке и оставить на несколько дней, то почти вся смесь превратится в АДФ и фосфат. В клетке происходит обратное: АДФ и фосфат почти полностью конвертируются в АТФ. Это немного похоже на накачку воды: чтобы накачать воду в гору, нужно много энергии, но если заполнить водой большой резервуар, то в вашем распоряжении окажется много потенциальной энергии, которую впоследствии можно будет использовать, просто открыв кран. На этом основана работа гидроаккумулирующих электростанций. Ночью, когда потребность в энергии невелика, вода накачивается в расположенный на возвышенности водоем. В часы пиковых нагрузок воду выпускают, и она поступает на турбины электрогенераторов. В Англии, например, резкий всплеск потребности в электроэнергии наблюдается сразу после окончания популярных мыльных опер, когда миллионы людей одновременно отправляются на кухню, чтобы поставить

чайник. Чтобы удовлетворить эту потребность, открывают шлюзы горных водохранилищ Уэльса. Ночью туда снова накачивают воду, и электроэнергетическая сеть страны готова к следующему массовому чаепитию.

В клетке АДФ постоянно «накачивается» в хранилище потенциальной энергии, превращаясь в АТФ. Когда открывают шлюзы, АТФ используется для обеспечения разных энергетических потребностей клетки. Конечно, для создания высокой концентрации АТФ, как и для накачивания воды в водохранилище гидроаккумулирующей электростанции, требуется много энергии. Ее обеспечивают дыхание и брожение. Энергия, высвобождающаяся в ходе этих процессов, используется для создания очень высоких концентраций АТФ в клетке (гораздо более высоких, чем «нормальный» химический уровень).

Эти соображения помогают нам понять, как АТФ используется для совершения работы в клетке, но не объясняют, как же собственно АТФ образуется. Ответ, казалось, лежал в исследованиях брожения, которые проводил Эфраим Рэкер в 1940-е гг. Рэкер был одним из гигантов биоэнергетики. Он родился в Польше, вырос в Вене, а в конце 1930-х гг., как многие другие, бежал от нацистского преследования в Великобританию. В начале войны, после короткого пребывания в лагере для интернированных на острове Мэн, он переехал в США, где на несколько лет обосновался в Нью-Йорке. Расшифровка механизма синтеза АТФ при брожении была первым из многих его открытий на протяжении следующих пятидесяти лет. Рэкер открыл, что энергия, высвобождающаяся при брожении за счет расщепления сахаров на более мелкие фрагменты, используется для присоединения фосфатных групп против химического равновесия. Иными словами, при брожении образуются макроэргические промежуточные фосфатные соединения, которые, в свою очередь, отдают свои фосфатные группы для образования АТФ. Общий итог энергетически положительный. Так, текущая вода может вращать гидротурбину — течение воды *сопряжено* с вращением турбины. Образование АТФ тоже происходит за счет *сопряженных* химических реакций: энергия, высвобождающаяся в процессе брожения, приводит в действие сопряженную энергоемкую реакцию — образование АТФ. Наверное, думал Рэкер, а с ним и все остальные, объяснить образование АТФ в процессе дыхания можно за счет какой-то подобной модели химического сопряжения. Как они ошибались! Путеводная звезда обернулась блуждающим огоньком, и в погоне за ним прошло не одно десятилетие. С другой стороны, когда ответ был все-таки найден, он дал нам более глубокое понимание природы жизни и ее сложности, чем какое-либо другое открытие в молекулярной биологии, за исключением разве что двойной спирали ДНК.

Проблема упиралась в то, чтобы понять, что представляют собой эти макроэргические посредники. При дыхании АТФ синтезируется в гигантском ферментном комплексе, который называется АТФаза (АТФ-синтаза); ее тоже открыли Рэкер и его коллеги в Нью-Йорке. На внутренней митохондриальной мембране находятся до 30 тысяч АТФазных комплексов. Их даже можно разглядеть под электронным микроскопом — они торчат на мембране, как грибы (рис. 6).

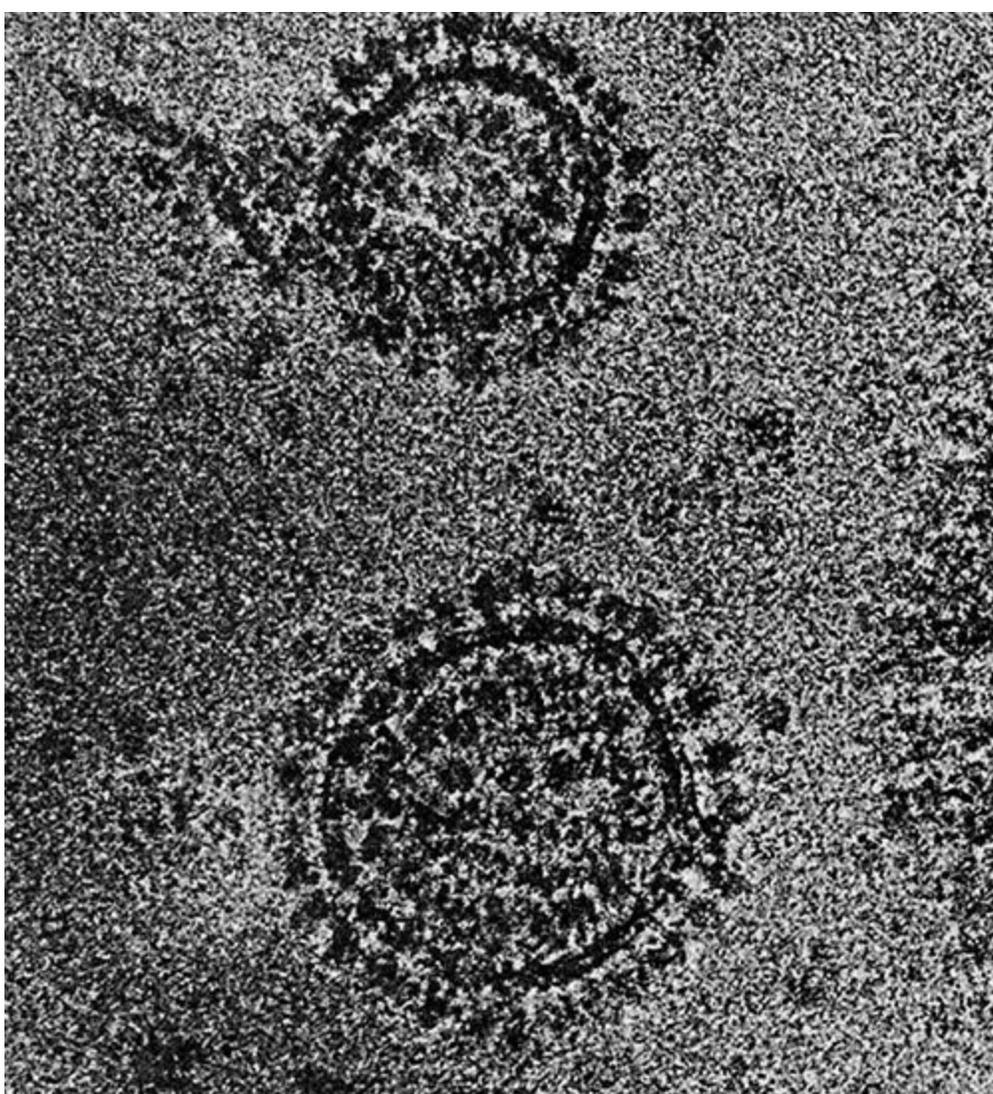


Рис. 6. АТФазы — «элементарные частицы жизни», как называл их Эфраим Рэкер. Ими, как грибами, усыпана поверхность мембранных пузырьков

Когда в 1964 г. частицы удалось увидеть впервые, Рэкер назвал их «фундаментальными частицами биологии», и сегодня это определение, как мы увидим чуть позже, звучит как никогда актуально. АТФазные комплексы перемежаются на внутренней митохондриальной мембране с комплексами дыхательных цепей, но физически не связаны с ними. В этом и есть корень проблемы. Как эти отдельные комплексы взаимодействуют друг с другом через физический промежуток? Если еще конкретнее, как дыхательные цепи переносят энергию, высвобождающуюся в процессе переноса электронов, к АТФазе при образовании АТФ?

Насколько было известно, в дыхание вовлечен только один тип реакций — окислительно-восстановительные реакции, происходящие, когда электроны транспортируются по дыхательной цепи. Еще было известно, что молекулярные комплексы этой цепи окисляются, а потом восстанавливаются, но это все: больше они ни с какими молекулами не взаимодействуют. Все эти реакции физически отграничены от АТФазы. Ученые думали, что есть какой-то макроэргический посредник, как в случае брожения, который образуется с использованием энергии, высвобождающейся в процессе дыхания. Этот посредник затем физически перемещается к АТФазе. В конце концов, для химического взаимодействия нужен контакт; взаимодействие на расстоянии для химика равнозначно магии вуду. Предполагаемый макроэргический посредник должен был содержать связь, эквивалентную сахаро-фосфатной связи, которая образуется при брожении; при разрыве

этой связи высвобождается энергия, необходимая для образования макроэргической связи АТФ. АТФаза, возможно, катализирует эту реакцию.

Как это часто бывает в науке, на пороге революции проблема казалась в общем и целом решенной. Оставалось только немного дополнить ответ, например, определить, какое же вещество является этим макроэргическим посредником, который стали называть просто тильдой (по крайней мере, в приличном обществе). Правда, этот посредник уже зарекомендовал себя загадочным и неуловимым — лучшие умы, самые блестящие экспериментаторы провели в его поисках добрых два десятка лет. На роль посредника было предложено не меньше двадцати кандидатов, и ни один не выдержал испытания. Тем не менее казалось, что выявление макроэргического посредника — вопрос времени. Его существование диктовалось самой химической природой клетки, которая, в конце концов, всего лишь мешок с ферментами, как хорошо затвердили себе ученики Эдуарда Бухнера. Ферменты творят химию, а главное в химии — связи между атомами в молекулах.

И все же оставалась одна загвоздка, не дававшая покоя ученым, занимавшимся химией дыхания: число образующихся молекул АТФ было непостоянно. Из одной молекулы глюкозы образуется от 28 до 38 молекул АТФ. АТФ образуется при транспортировке электронов по дыхательной цепи, а транспорт одной пары электронов генерирует от двух до трех молекул АТФ. Это некруглое число, а химия основывается на круглых числах, как знает всякий, кто бился над решением химического уравнения. Не бывает так, что половина одной молекулы реагирует с двумя третями другой. Так как же может для образования АТФ требоваться разное и нецелое число электронов?

На самом деле была еще одна загвоздка. Для дыхания *необходима* мембрана, а мембрана — это не просто мешок с дыхательными комплексами. Если мембрана повреждена, дыхание, как говорят, разобщается, как велосипед, с которого слетела цепь: можно жать на педали сколько угодно, колеса крутиться не будут. При разобщении дыхания окисление глюкозы через дыхательную цепь продолжается с прежней скоростью, но АТФ не образуется. Иными словами, ввод разобщается с выводом, и выделившаяся энергия рассеивается в виде тепла. Это любопытное явление может быть связано не только с механическим повреждением мембраны, но и с действием целого ряда очень разнородных веществ — *разобщающих агентов*, которые механически мембрану не повреждают. Все эти вещества (включая, как ни забавно, аспирин, а также, кхе-кхе, экстази) одинаково разобщают окисление глюкозы и образование АТФ, но, насколько можно было судить, не имеют никакого общего химического знаменателя. Разобщение оставалось необъясненным.

Таким образом, в начале 1960-х гг. эта область исследований медленно, но верно погружалась в трясину отчаяния. Как выразился Рэкер (его слова перекликаются со знаменитым изречением Ричарда Фейнмана о квантовой механике^[33]): «Те, кто не запутались окончательно, просто не до конца понимают эту проблему». Во время дыхания генерируется энергия в форме АТФ, но механизм этого процесса не подчиняется базовым законам химии и, кажется, даже откровенно их нарушает. Как же это возможно? Даже несмотря на то, что эти удивительные данные настойчиво требовали радикального переосмысления устоявшейся теории, никто не был готов к тому шокирующему объяснению, которое им дал Питер Митчелл в 1961 г.

5. Энергия протонов

Питер Митчелл был аутсайдером биоэнергетики. Он изучал биохимию в Кембридже и начал работу над диссертацией в 1943 г. (на военную службу его не приняли из-за старой спортивной травмы). В те времена Митчелл был ярким персонажем. Его хорошо знали в Кембридже, где он выделялся артистизмом, творческим темпераментом, чувством юмора и склонностью к озорным выходкам. Он неплохо музицировал и носил длинные волосы на манер молодого Бетховена (под конец жизни Митчелл, кстати, тоже оглох). Образу очаровательного шалопая немало способствовало личное финансовое благополучие. Митчелл был одним из немногих, кто в безрадостные послевоенные годы мог позволить себе собственный «роллс-ройс»; его дядя, Годфри Митчелл, стоял во главе гигантской строительной компании «Уимпи». Впоследствии доходы от доли в семейном предприятии помогали держаться на плаву его детищу — частной исследовательской лаборатории под названием Глинновский институт. Митчелла считали одним из самых блестящих молодых ученых, но работа над диссертацией заняла у него семь лет, отчасти потому, что параллельно он занимался исследованиями для военных нужд (они были связаны с производством антибиотиков), а отчасти потому, что диссертацию ему пришлось представлять повторно.

Один из членов экзаменационной комиссии пожаловался, что «обсуждение выглядит нелепо, так научные тексты не пишут». Дэвид Кейлин, хорошо знавший Митчелла, заметил: «Проблема в том, что Питер слишком оригинален для своих экзаменаторов».

Митчелл изучал бактерии, в частности, то, как они импортируют и экспортируют различные молекулы в клетку и из клетки, нередко против градиента концентрации. Его интересовал *векторный* метаболизм, то есть химические реакции, имеющие направленность не только во времени, но и в пространстве. Митчелл полагал, что транспортные системы бактерий связаны с особенностями строения наружной мембраны их клеток. Ясно, что это не просто инертный физический барьер, ведь через него постоянно и избирательно транспортируются разнообразные материалы, по меньшей мере, поглощается пища и удаляются продукты обмена. Мембрана — это полупроницаемый барьер, который ограничивает транспорт молекул и контролирует их концентрацию в клетке. Молекулярная механика активного трансмембранного транспорта заворожила Митчелла. Он знал, что многие мембранные белки настолько же специфичны к переносимым ими молекулам, насколько ферменты специфичны к субстратам. Как и в случае ферментов, активный транспорт постепенно останавливается по мере того, как усиливается противодействующий ему градиент, так постепенно становится все труднее надуть воздушный шарик.

Многие свои концепции Митчелл разработал еще в Кембридже. В конце 1950-х гг. он продолжил работу над ними в Эдинбургском университете. Он рассматривал активный транспорт как физиологический аспект жизнедеятельности бактерий. Однако в те времена физиологи и биохимики говорили на разных языках. Кроме того, было очевидно, что для активного трансмембранного транспорта нужна энергия. Это заставило Митчелла обратиться к одному из направлений биохимии — биоэнергетике. Вскоре он понял, что если мембранный насос создает градиент концентрации, то этот градиент в принципе может действовать как движущая сила. Так, воздух, выходящий из шарика, позволяет ему летать по комнате, а выходящий из парового двигателя пар двигает поршень. Возможно, клетки научились использовать эту силу.

В 1961 г. Митчелл, тогда еще работавший в Эдинбурге, послал в *Nature* статью с радикально новой гипотезой. Он предположил, что дыхание в клетке происходит за счет *хемиосмотического сопряжения*, под которым понимал химическую реакцию, которая может создавать осмотический градиент (верно также и обратное). Слово *осмос* знакомо нам со школьной скамьи, даже если мы запомнили, что это, собственно, такое. Обычно под осмосом понимают поток воды через мембрану из менее концентрированного раствора в более концентрированный. Митчелл, любивший переосмысливать термины, имел в виду нечто совершенно другое. Резонно было бы предположить, что «хемиосмос» — это поток через мембрану не воды, а каких-то химических веществ, но и это было не так. Митчелл использовал слово «осмос» в оригинальном греческом значении «толчок». Хемиосмос по Митчеллу — это проталкивание молекул через мембрану *против* градиента концентрации, то есть, в некотором смысле, прямая противоположность осмосу, который происходит по градиенту концентрации. Функция дыхательной цепи, говорил Митчелл, не более и не менее чем толкать протоны через мембрану, создавая резервуар протонов с другой стороны. Мембрана — это плотина. Сдерживаемая ею сила протонов может выпускаться понемногу, маленькими толчками, обеспечивая образование АТФ.

Это работает так. Вспомним предыдущую главу: комплексы дыхательной цепи закорены в мембране. Атомы водорода, поступающие в дыхательную цепь, расщепляются на протоны и электроны. Электроны проходят по цепи, как ток по проволоке, за счет последовательных окислительно-восстановительных реакций (рис. 7).

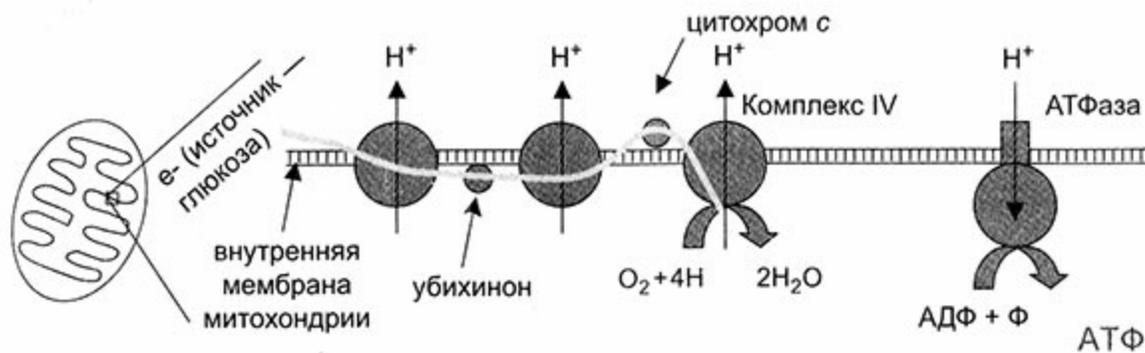


Рис. 7. Упрощенная схема дыхательной цепи. В целом она такая же, как и на рис. 5, но теперь показана природа посредника — это протон. Электроны (e^-) переносятся по цепи от комплекса I к комплексу IV, и энергия, высвобождающаяся на каждом шаге, сопряжена с проталкиванием протона через мембрану. Это приводит к разности концентрации протонов по обеим сторонам мембраны. Ее можно измерить как разность кислотности (pH — это концентрация протонов) и как разность электрических потенциалов (протон несет один положительный заряд). Резервуар протонов — это хранилище потенциальной энергии, так водохранилище на вершине холма служит источником потенциальной энергии, которую можно использовать для получения энергии гидроэлектрической. Сходным образом, поток протонов по градиенту концентрации можно использовать для совершения работы, в данном случае синтеза АТФ. Поток протонов через АТФазу называется «протон-движущей силой»; он включает миниатюрный молекулярный моторчик — АТФазу, и она начинает синтезировать АТФ из АДФ и фосфата

Никакого макроэргического химического посредника при высвобождении энергии не образуется, говорил Митчелл; тильда неуловима, потому что ее нет. Все происходит иначе:

энергия, высвобождающаяся в процессе переноса электронов, используется для закачивания протонов через мембрану. Три дыхательных комплекса из четырех используют энергию, высвобождающуюся в процессе переноса электронов, для проталкивания протонов через мембрану. В других местах мембрана непроницаема для протонов, поэтому их обратный ток невозможен. Образуется хранилище протонов. Протоны несут положительный заряд, а значит, протонный градиент имеет как электрический, так и концентрационный компонент. Электрический компонент создает на разных сторонах мембраны разность потенциалов, а концентрационный компонент создает разность кислотности (под кислотностью (рН) понимается концентрация протонов) — снаружи среда более кислая, чем внутри. Сочетание градиента рН и разности потенциалов по разные стороны мембраны представляет собой «протон-движущую силу» (термин, предложенный Митчеллом). Именно эта сила обеспечивает синтез АТФ. Поскольку АТФ синтезируется АТФазой, Митчелл предсказал, что АТФаза приводится в действие протон-движущей силой, то есть потоком протонов по градиенту их концентрации из созданного ранее протонохранилища. Этот поток протонов Митчелл любил называть протонным электричеством, или протичеством.

Теорию Митчелла игнорировали, принимали в штыки, считали сумасшедшей или объявляли неоригинальной. Рэкер позже писал: «На фоне тогдашних умонастроений научного сообщества эти формулировки звучали как высказывания придворного шута или безумного пророка». Митчелл излагал свои мысли на странном, почти мистическом языке электрохимиков и опирался на концепции, о которых энзимологи того времени не имели почти никакого представления. Всерьез, хоть и скептически, их поначалу приняли только Рэкер и Билл Слэйтер из Амстердама (еще один ученик Кейлина), но Слэйтер скоро потерял терпение.

Сам Митчелл только усугублял ситуацию. Блестящий оратор и неутомимый спорщик, он мог ни с того ни с сего раздраженно оборвать собеседника или пуститься в велеречивые разъяснения. Его манера вести дискуссию доводила оппонентов до белого каления. Однажды в споре с Митчеллом Слэйтер, вне себя от ярости, запрыгал на одной ноге. Столкновения не прошли бесследно и для Митчелла, который заработал себе язву желудка и был вынужден уйти из Эдинбургского университета. На два года он совсем отошел от науки и занялся восстановлением заброшенной усадьбы Глинн-хаус около Бодмина в графстве Корнуолл, превратив ее в свою семейную резиденцию и частный исследовательский институт. Он вернулся на научный фронт в 1965 г., препоясав чресла к предстоящим битвам. И они не заставили себя ждать. Споры, бушевавшие следующие два десятилетия, получили название «окислительных» войн (от окислительного фосфорилирования — механизма образования АТФ при дыхании).

Объяснительная сила протон-движущей силы

Гипотеза Митчелла объясняла абсолютно все затруднения прежних теорий. Стало понятно, зачем нужна мембрана и почему она должна быть целой и невредимой. Через поврежденную мембрану протоны протекали бы обратно, и протон-движущая сила рассеивалась бы в виде тепла. От дырявой плотины толку нет.

Объясняла она и действие загадочных разобщителей. Вспомним, что разобщение — это утрата связи между окислением глюкозы и производством АТФ (ситуация, когда слетела цепь и велосипед не едет, сколько ни жми на педали). Прежде казалось, что единственная

общая черта разобщающих агентов — это рассоединение «входа» и «выхода» энергии. Митчелл показал, что у них есть и общее химическое свойство: все разобщители — это слабые кислоты, растворяющие липиды мембраны. Поскольку слабые кислоты могут связывать, а могут и высвобождать протоны в зависимости от кислотности окружающей среды, они могут переносить протоны через мембрану. В щелочных или слабокислых условиях они теряют протон, получают отрицательный заряд и, притягиваемые электрическим зарядом, переходят на положительную («кислую») сторону мембраны. Затем, как и полагается слабым кислотам в сильнокислых условиях, они снова «подбирают» протон. Это нейтрализует электрический заряд, и слабые кислоты снова подпадают под влияние градиента концентрации. Они переходят на менее кислую сторону мембраны, теряют протон и попадают под действие электрического притяжения. Такой цикл возможен, только если разобщитель растворяется в мембране независимо от того, связал он протон или нет, и именно этот тонкий момент и сбивал с толку исследователей. (Некоторые слабые кислоты растворимы в липидах, но только после присоединения (или потери) протона; потеряв (или присоединив) протон, они перестают быть жирорастворимыми, а значит, не могут снова пересечь мембрану. Поэтому такие слабые кислоты не разобщают дыхание.)

Хемиосмотическая гипотеза объясняла также одну, даже более важную проблему — достойное магии вуду «действие на расстоянии», для которого, казалось, совершенно необходим макроэргический посредник, та самая неуловимая тильда. Протоны, закачанные через мембрану в одном месте, создают силу, которая действует одинаково на всей поверхности мембраны, — так, давление воды на плотину зависит от общего объема воды, а не от местонахождения насоса. Таким образом, протоны закачиваются через мембрану в одном месте, но могут возвращаться через АТФазу в любом другом месте мембраны с силой, которая зависит от общего давления протонов. Иными словами, химического посредника нет. Посредником служит сама протон-движущая сила. Заодно стало понятно, как в производство АТФ может быть вовлечено нецелое число электронов. На каждый перенесенный электрон через мембрану действительно закачивается фиксированное число протонов, но некоторые из них просачиваются обратно через мембрану, а другие расходуются не на работу АТФазы, а на другие цели (подробнее об этом в следующем разделе).

Кроме того, — и это, возможно, главное, — хемиосмотическая теория позволяла сформулировать целый ряд четких предсказаний, которые можно было проверить. На протяжении следующего десятилетия Митчелл, обосновавшийся в обновленном Глинн-хаусе вместе со своей верной соратницей Дженнифер Мойл и другими исследователями, доказал, что по обеим сторонам внутренней мембраны митохондрий действительно возникает и градиент рН, и разность потенциалов (около 150 мВ). Может показаться, что это мало (всего лишь десятая часть напряжения батарейки карманного фонарика), но посмотрите на это в молекулярном контексте. Толщина мембраны — не более 5 нм (10^{-9} м), поэтому напряжение между ее сторонами составляет примерно 30 миллионов вольт на метр, что равносильно удару молнии и в тысячи раз больше мощности домашней электропроводки. Митчелл и Мойл также показали, что внезапное повышение концентрации кислорода вызывает кратковременное повышение числа закачиваемых через мембрану протонов; они показали, что дыхательные «разобщители» действительно переносят протоны туда-сюда через мембрану, как челноки; а еще они показали, что АТФаза действительно приводится в действие протон-движущей силой. Они продемонстрировали, что закачивание протонов

сопряжено с транспортировкой электронов по дыхательной цепи и что оно замедляется или даже останавливается, если заканчивается «сырье» (атомы водорода, кислород, АДФ или фосфат).

К этому времени Митчелл и Мойл были уже не единственными экспериментаторами в хемиосмотической области. Рэкер помог склонить сомневающихся на сторону хемиосмоса, показав, что изолированные дыхательные комплексы, добавленные к искусственным липидным пузырькам, сохраняют способность создавать протонный градиент. Однако наибольшее значение для убеждения ученых, по крайней мере ботаников, в справедливости теории Митчелла имел один конкретный эксперимент, который поставили Андрэ Ягендорф и Эрнест Юрайб из Корнелльского университета. Поначалу, кстати, Ягендорф принял хемиосмотическую гипотезу в штыки. Он писал: «Слушал, как Питер Митчелл рассказывал о хемиосмосе на встрече биоэнергетиков в Швеции. Его слова влетели мне в одно ухо и вылетели через другое; все, что осталось — это досада на организаторов, пригласивших такого смехотворного и малопонятного докладчика».

Однако в 1966 г. Ягендорф и Юрайб поместили мембраны хлоропластов в кислоту при $\text{pH} = 4$ и подождали, пока концентрация кислоты по обе стороны мембраны уравнивается. Затем они ввели в препарат щелочь ($\text{pH} = 8$), так что разница кислотности по разные стороны мембраны составила 4 единицы pH . Результатом оказалось образование большого количества АТФ. При этом ни света, ни какого-либо другого источника энергии не было; синтез АТФ происходил за счет одной только разницы в концентрации протонов. Обратите внимание, что Ягендорф и Юрайб работали с *фотосинтетическими* мембранами. Поразительная особенность теории Митчелла заключалась в том, что она подводила общую базу под разные и, казалось бы, не связанные между собой способы производства энергии, а именно фотосинтез и дыхание. В обоих случаях синтез АТФ происходит за счет протон-движущей силы.

К середине 1970-х гг. большинство биоэнергетиков приняло хемиосмотическую гипотезу (Митчелл даже отмечал на особом графике даты «обращения» бывших противников «в его веру», что, как нетрудно догадаться, приводило их в бешенство), хотя многие молекулярные подробности оставались неясными и оставляли простор для дискуссий. В 1978 г. Митчелл в одиночку получил Нобелевскую премию по химии, что подлило масла в огонь, хотя, думаю, его концептуальный скачок того заслуживал. Лично для него этот период жизни, прошедший в борьбе с болезнями и враждебностью влиятельных коллег, был крайне тяжелым, но зато ему суждено было увидеть, как самые яростные критики перешли на его точку зрения. В своей нобелевской лекции Митчелл особо поблагодарил их за интеллектуальное благородство, процитировав слова великого физика Макса Планка: «Новая научная идея побеждает не потому, что оппоненты признают ее справедливость, а потому, что оппоненты постепенно вымирают». То, что ему удалось опровергнуть это пессимистическое высказывание, Митчелл назвал своей «поистине счастливой победой».

После этого ученые начали потихоньку прояснять подробности механизма транспорта электронов, закачивания протонов и синтеза АТФ. Венцом славы было определение атомной структуры АТФазы Джоном Уокером, за что в 1997 г. он получил Нобелевскую премию по химии вместе с Полом Бойером, который несколькими годами раньше расшифровал механизм синтеза АТФ. (Этот механизм был в принципе похож на тот, который считал наиболее правдоподобным Митчелл, но отличался от него целым рядом деталей.) АТФаза — поразительный пример природных нанотехнологий. Она работает по принципу роторного

двигателя^[34]; ее можно считать миниатюрным механизмом, состоящим из мельчайших подвижных деталей — белков. АТФаза состоит из двух основных компонентов — главного вала, который пронизывает мембрану насквозь, и прикрепленной к нему вращающейся головки, которая в электронный микроскоп напоминает шляпку гриба. Давление протонов, скопившихся снаружи от мембраны, проталкивает их через вал и вращает головку; три протона, проходящие через вал, проворачивают головку примерно на 120° , так что она совершает полный оборот за три «щелчка». На головке находятся три участка связывания, и именно на них происходит сборка АТФ. С каждым поворотом головки образующееся напряжение создает или разрывает химические связи. Первый участок связывает АДФ; при следующем повороте головки к АДФ присоединяется фосфат и образуется АТФ; третий поворот высвобождает АТФ. У людей для каждого полного оборота головки нужны девять протонов, при этом образуются три молекулы АТФ. Но не все так просто — у других видов для вращения головки АТФазы требуется другое число протонов.

АТФаза может работать в обе стороны. При определенных обстоятельствах процесс идет в обратную сторону: она расщепляет АТФ и использует образовавшуюся энергию для закачивания протонов через мембрану в другом направлении. Об этом свидетельствует само название этого фермента — он называется АТФазой, а не АТФ-синтазой, так как сначала была открыта его способность *расщеплять* АТФ. За этой странной особенностью скрывается одна из основных тайн жизни, и очень скоро мы к ней вернемся.

Глубокий смысл дыхания

В широком смысле при дыхании образуется энергия за счет работы протонных насосов. Энергия, высвобождающаяся в процессе окислительно-восстановительных реакций, идет на закачку протонов через мембрану.

Трансмембранная разница в концентрации протонов соответствует электрическому заряду примерно в 150 мВ. Это и есть протон-движущая сила, которая приводит в действие АТФазу — двигатель, производящий универсальную энергетическую валюту жизни, АТФ.

Что-то очень похожее происходит и при фотосинтезе. Для закачки протонов через мембрану хлоропластов используется энергия солнца, а процесс закачки идет почти так же, как при дыхании. Бактерии тоже генерируют протон-движущую силу через наружную мембрану. Всех, кроме микробиологов, поразительное разнообразие способов производства энергии бактериями запутывает и сбивает с толку как никакая другая область биологии. Такое впечатление, что бактерии могут извлекать энергию из чего угодно — из метана, из серы, из бетона. Но на более глубоком уровне все эти разнообразные способы связаны. В каждом случае принцип абсолютно одинаков — электроны проходят по окислительно-восстановительной цепи к конечному акцептору электронов (это может быть CO_2 , NO_3^- , NO_2^- , NO , SO_4^{2-} , SO_3^- , O_2 , Fe^{2+} и др.), а энергия, полученная в ходе окислительно-восстановительных реакций, используется для трансмембранной закачки протонов.

Это глубинное единство достойно особого внимания не только потому, что оно универсально. Возможно, еще важнее то, что это на самом деле очень необычный и далеко не самый простой способ производства энергии. Как сказал Лесли Оргел: «Мало кто поставил бы деньги на то, что клетки производят энергию при помощи протонных насосов». Тем не менее закачка протонов — «ноу-хау» фотосинтеза и дыхания во всех его формах. Во

всех этих случаях энергия, высвобождающаяся в процессе окислительно-восстановительных реакций, используется для закачивания протонов через мембрану и создания протон-движущей силы. Создается впечатление, что трансмембранная закачка протонов — такое же универсальное отличительное свойство жизни, как и ДНК. Это основа основ.

На самом деле, как понял еще Митчелл, значение протон-движущей силы далеко не ограничивается синтезом АТФ. Она окутывает бактерии неосвязаемым силовым полем. Целый ряд фундаментальных аспектов существования бактерий — прежде всего, активный транспорт молекул через наружную мембрану — тесно завязан на энергию протонов. У бактерий найдены десятки мембранных переносчиков, и многие из них закачивают в клетку питательные вещества или выводят наружу продукты обмена при помощи протон-движущей силы. Вместо того чтобы использовать для активного транспорта АТФ, бактерии используют протоны: они «отначивают» немножко энергии протонного градиента для нужд активного транспорта.

Например, лактоза попадает в клетку против градиента концентрации за счет сопряжения ее транспорта с протонным градиентом: мембранный насос связывает одну молекулу лактозы и один протон, так что энергетические затраты на импорт лактозы «оплачиваются из средств» протонного градиента, а не АТФ. А за удаление одного иона натрия клетка расплачивается импортом одного протона, то есть низкой концентрации натрия в клетке обеспечивается, опять же, частичным рассеиванием протонного градиента, а не энергией АТФ.

Иногда протонный градиент рассеивается ради теплоотдачи. Тогда говорят, что дыхание разобщается, так как транспорт электронов и закачка протонов идут как обычно, но синтеза АТФ не происходит. Вместо этого протоны проходят обратно через поры в мембране, рассеивая энергию протонного градиента в виде тепла. Это может быть полезно само по себе, как мы увидим в четвертой части книги, но кроме того это позволяет поддерживать ток электронов в периоды низкой нагрузки, когда «застоявшиеся» электроны имеют тенденцию покидать дыхательную цепь и взаимодействовать с кислородом, образуя разрушительные свободные радикалы.

Представьте себе гидроэлектрическую плотину на реке. При низком расходе воды появляется риск затопления, но его можно снизить, построив водоотводный канал. Так и в дыхательной цепи непрерывность потока электронов можно сохранить за счет его разобщения с синтезом АТФ. Тогда некоторые протоны, вместо того, чтобы течь через главный шлюз плотины (АТФазу), будут направлены через отводные каналы (мембранные поры). Такой непрерывный поток помогает предотвращать проблемы, связанные с переполнением хранилища электронов, готовых образовать свободные радикалы; а это, как мы увидим потом, очень важно для здоровья.

Помимо активного транспорта, силу протонов можно направить на совершение и другой работы. От протон-движущей силы зависит, например, локомоция бактерий, как показал американский микробиолог Фрэнклин Харольд и его коллеги в 1970-е гг. Многие бактерии движутся за счет вращения жестких винтообразно закрученных жгутиков, отходящих от поверхности клетки. Скорость их движения при этом может достигать нескольких сотен длин клетки в секунду. Белок, вращающий жгутик, представляет собой миниатюрный роторный двигатель, в чем-то похожий на АТФазу, и его приводит в действие поток протонов через главный вал.

По сути, бактерии работают на протонах. В некоторых областях жизнедеятельности

клетки АТФ, эта универсальная энергетическая валюта, не в ходу. У бактерий и поддержание постоянства внутренней среды клетки (активный транспорт молекул), и локомоция (движение за счет жгутиков) зависят не от АТФ, а от энергии протонов. Это объясняет, почему дыхательная цепь закачивает в клетку больше протонов, чем нужно для одного только синтеза АТФ, и почему так трудно точно определить, сколько молекул АТФ образуются в результате прохода одного электрона. Дело в том, что кроме синтеза АТФ протонный градиент крайне необходим для многих других аспектов жизнедеятельности клетки, и все они понемногу черпают из него.

Важность протонного градиента также объясняет странную склонность АТФазы переключаться в обратный режим и закачивать протоны за счет «сжигания» АТФ. На первый взгляд это свойство АТФазы может показаться обузой для клетки, потому что запасы АТФ при этом быстро истощаются. Однако если мы поймем, что протонный градиент важнее АТФ, все встает на свои места. Чтобы выжить, бактериям нужна полная «зарядка» протон-движущей силой; так, галактический крейсер в «Звездных войнах» должен был иметь полностью работоспособное силовое поле перед тем, как атаковать космическую флотилию империи. Протон-движущая сила заряжается в процессе дыхания. Если дыхание по каким-то причинам невозможно, бактерии производят АТФ за счет брожения. Тогда все происходит в обратном порядке. АТФаза тут же расщепляет свежеспеченную АТФ и использует получившуюся энергию для трансмембранной закачки протонов, сохраняя заряд, что равнозначно аварийному ремонту силового поля. Все остальные задачи, требующие АТФ, даже такие важные, как репликация ДНК и размножение, могут подождать. С этой точки зрения можно сказать, что основная функция брожения — это поддержание протон-движущей силы. Сохранение протонного заряда имеет для клетки более высокий приоритет, чем сохранение запаса АТФ для других, пусть даже очень важных дел.

Как мне кажется, все это указывает на глубокую древность процесса закачки протонов. Это первая и главная потребность бактериальной клетки, ее реанимационный аппарат. Такой механизм объединяет все три домена жизни, он лежит в основе всех форм дыхания, фотосинтеза, а также многих аспектов существования бактерий, включая поддержание постоянства внутренней среды и локомоцию. Короче говоря, это фундаментальная особенность жизни. А значит, есть веские основания полагать, что само происхождение жизни было тесно завязано на энергию протонного градиента.

6. Происхождение жизни

Изучение истоков жизни — одно из самых захватывающих научных направлений. На фоне бурления теорий, предположений, идей и даже данных в этой области меркнут лучшие приключенческие романы. У меня нет возможности подробно обсуждать столь широкую тему, поэтому я ограничусь несколькими замечаниями о роли хемиосмоса, но чтобы вы могли в полной мере оценить ее, мне придется сначала широкими мазками набросать общую картину.

Эволюция жизни в большой мере зависит от силы естественного отбора, а та, в свою очередь, зависит от наследования признаков, на которые может действовать естественный отбор. Мы наследуем гены, состоящие из ДНК, но ДНК — сложная молекула, и она не могла так просто взять и появиться ни с того ни с сего. Более того, как я говорил во введении, ДНК химически инертна. Вспомним, что ДНК, по сути дела, только кодирует белки, и даже это происходит за счет более активного посредника — РНК, которая физически транслирует код ДНК в последовательность аминокислот в белке. Активными ингредиентами, обуславливающими жизнь, являются именно белки. Только они обладают структурным и функциональным разнообразием, способным удовлетворить запросы даже самых простых жизненных форм. Естественный отбор усовершенствовал конкретные белки в соответствии с конкретными требованиями. Прежде всего, белки нужны для репликации ДНК и образования РНК, ведь естественный отбор невозможен без наследственности, а белки, какими бы удивительными они не были, имеют недостаточно повторяющуюся структуру, чтобы на их основе можно было бы создать хороший код наследственности. Поэтому происхождение генетического кода — это на самом деле проблема курицы и яйца. Для возникновения белков нужна была ДНК, но для возникновения ДНК нужны были белки. Как же все началось?

Большинство специалистов сходятся на том, что центральную роль в этом процессе занимал посредник — РНК. Она проще, чем ДНК, ее даже можно «собрать» в пробирке; не будет слишком большой натяжкой допустить, что когда-то, скажем, на ранней Земле или в космосе, она образовалась спонтанно. Немало органических молекул, включая некоторые «строительные блоки» РНК, были обнаружены на кометах. Подобно ДНК, РНК может реплицироваться, а на такую реплицирующую единицу может действовать естественный отбор. РНК также может непосредственно кодировать белки (что она и делает по сей день) и потому является связующим звеном между матрицей и функцией. В отличие от ДНК, РНК не является химически инертной. Она «складывается», образуя сложные формы, и может, подобно ферментам, катализировать некоторые химические реакции (молекулы РНК, обладающие ферментативной активностью, называются рибозимами). Такие рассуждения легли в основу гипотезы первичного «мира РНК», в котором естественный отбор действовал на независимо реплицирующиеся молекулы РНК; они постепенно усложнялись, а затем им на смену пришла более устойчивая и эффективная комбинация — ДНК и белки. Если этот рекламный ролик пробудил у вас аппетит, могу порекомендовать «Эволюционирующую жизнь» Кристиана де Дюва в качестве первого блюда.

«Мир РНК» — красивая гипотеза, но у нее есть два серьезных недостатка. Во-первых, рибозимы — не слишком разнообразные катализаторы, и даже если допустить, что они обладали зачаточной каталитической эффективностью, их способность породить сложный

мир стоит под большим вопросом. На мой взгляд, они хуже подходят на роль исходных катализаторов, чем, например, минералы. Металлы и минералы, в том числе железо, сера, марганец, медь, магний и цинк, встречаются в центре молекул многих ферментов, и во всех этих случаях за катализ ферментативной активности отвечает именно минерал (говоря химическим языком, простетическая группа), а не белок, который только повышает эффективность реакции, не влияя на ее природу.

Во-вторых, что еще важнее, мы сталкиваемся с энергетической и термодинамической проблемой. Репликация РНК — это работа, а для совершения работы нужна энергия. Она нужна всегда, потому что РНК не очень устойчива и легко распадается. Откуда бралась эта энергия? Астробиологи утверждают, что на ранней Земле было много источников энергии — метеоритные удары, электрические бури, жар вулканических извержений, подводные гидротермальные источники и многие другие. Но как эти разнообразные формы энергии превращались во что-то, что могла использовать жизнь, никто толком объяснить не может. Даже в современном мире ни один из этих источников энергии непосредственно не используется. Возможно, самое разумное предположение (на протяжении последних десятилетий оно то принималось, то отвергалось) заключается в том, что все эти источники энергии обеспечивали брожение «первичного бульона».

Гипотеза «первичного бульона» получила некоторое экспериментальное подтверждение в 1950-х гг., когда Стэнли Миллер и Харольд Юри заполнили колбу газами, которые, как предполагалось, присутствовали в атмосфере ранней Земли (водородом, метаном и аммиаком), и пропустили через эту смесь электрические разряды, имитировавшие вспышки молний. У них получилась богатая смесь органических молекул, включая некоторых предшественников жизни, в том числе аминокислоты. Однако первичный бульон скоро вышел из моды, так как не было никаких подтверждений того, что атмосфера Земли когда-либо содержала эти газы в достаточных количествах; а в более окисляющей атмосфере, характерной, как теперь полагают, для тех времен, органическим молекулам образоваться гораздо сложнее. Но когда выяснилось, что многие органические соединения есть на кометах, круг замкнулся. Многие астробиологи, которые спят и видят, как бы увязать жизнь с космосом, утверждают, что первичный бульон мог «приготовиться» в открытом космосе, а Земля получила щедрые порции бульона в процессе масштабной астероидной бомбардировки — той самой, что примерно 4,5–4 миллиарда лет назад начала обезображивать кратерами лик Луны и Земли, и делала это миллиард лет. Если суп был уже готов, то, возможно, жизнь и вправду началась с его сбраживания.

Но когда мы думаем о брожении как первичном источнике энергии, возникает сразу несколько проблем. Во-первых, как мы видели, при брожении не происходит трансмембранной закачки протонов, что отличает его как от дыхания, так и от фотосинтеза. Тогда выходит временная неувязка. Если все ферментируемые органические соединения появились на Земле из космоса, то после окончания великой астероидной бомбардировки 4 миллиарда лет назад запас питательных веществ должен был начать истощаться. Струйка жизни не иссякла бы только в том случае, если бы до полного истощения поддающихся сбраживанию субстратов появился бы фотосинтез или какой-нибудь другой способ получения органических молекул из элементов. Тут-то мы и сталкиваемся с временной неувязкой. Ископаемые свидетельства говорят о том, что жизнь на Земле возникла по крайней мере 3,85 миллиарда лет назад, а фотосинтез — в какой-то момент в промежутке от 3,5 до 2,7 миллиардов лет назад (хотя в последнее время эти данные подвергаются

сомнению). Учитывая огромный «разрыв» между брожением и фотосинтезом (к возникновению фотосинтеза не подводит никакой промежуточный шаг), временной промежуток в несколько сотен миллионов (возможно, даже миллиарда) лет выглядит крайне неубедительно. Могли ли занесенные астероидами органические молекулы действительно так долго поддерживать существование жизни в отсутствие других источников энергии? Мне кажется, что нет, особенно принимая во внимание то, что во времена, когда озонового слоя еще не было, ультрафиолетовая радиация, скорее всего, разрушала сложные органические молекулы довольно быстро.

Во-вторых, представление о том, что брожение — процесс простой и примитивный, в корне неверно. Оно отражает старинный предрассудок, восходящий еще к работам Луи Пастера, что с биохимической точки зрения микробы устроены просто. Пастер называл брожение «жизнью без кислорода», имея в виду как раз его простоту. Однако Пастер, как мы видели, признавался, что не имеет «ни малейшего представления» о функции брожения, поэтому вряд ли можно доверять заключению о его простоте. Для брожения нужно больше десятка ферментов, и если представить, что оно было первым и единственным способом производства энергии, оно кажется «нечленимо сложным». Я нарочно использую этот термин, предложенный некоторыми биохимиками в качестве аргумента в пользу того, что для возникновения жизни была нужна руководящая воля Творца, иными словами, жизнь могла возникнуть только по «разумному замыслу». Как и все эволюционные биологи, я не согласен с этим положением, но проблему нужно как-то решить, а это непросто. В случае брожения действительно трудно понять, как все эти взаимосвязанные ферменты могли возникнуть в процессе эволюции как функциональная единица в «мире РНК», не обеспеченном какой-либо другой формой энергии. Но обратите внимание на мою формулировку: «в мире, не обеспеченном какой-либо другой формой энергии». «Членимо сложный» способ производства энергии — вот что нам нужно. Итак, проблема не в том, как могло эволюционировать брожение без других источников энергии, а в том, откуда взялась энергия, необходимая для его эволюции. Если фотосинтез возник позже, а брожение, будучи сложным процессом, не могло возникнуть без обеспечения энергией, нам остается еще одна возможность — дыхание. Могло ли оно возникнуть на древней Земле? Обычно говорят, что нет, ведь в те времена на Земле было очень мало кислорода (это обсуждается в моей книге *Oxygen: The molecule that made the world* («Кислород: Молекула, которая изменила мир»)), но на самом деле это не аргумент. Вместо кислорода при дыхании могут использоваться сульфаты, нитраты или даже железо. Во всех этих случаях протоны закачиваются через мембрану. Таким образом, все эти способы дыхания гораздо ближе к фотосинтезу по базовому механизму, и в них даже просматриваются возможные промежуточные этапы пути к нему. Обратите внимание, что в таком случае оказывается, что дыхание возникло раньше фотосинтеза, как предполагал Отто Варбург в 1931 г. Итак, встает вопрос: является ли и дыхание тоже «нечленимо сложным»? Я попробую показать, что нет. Наоборот, его появление было почти неизбежно в условиях среды, характерной для древней Земли. Но перед тем как заняться этим вопросом, нам нужно рассмотреть еще одно — решающее — возражение против того, что брожение примитивно.

Третье возражение связано с особенностями «последнего всеобщего предка»^[35] всех известных форм жизни на Земле. Есть исключительно интересные данные о том, что этому организму не было присуще классическое брожение, а если так, то, надо полагать, оно не было присуще и более ранним организмам, включая самых первых. Автор этих данных —

Билл Мартин, с которым мы встречались в первой части книги. Там мы рассмотрели три домена жизни — архей, бактерий и эукариот. Мы убедились, что эукариоты, скорее всего, возникли в результате союза архея и бактерии. Если это так, то эукариоты возникли относительно недавно, а «последний всеобщий предок» — это последний общий предок бактерий и архей. Вооружившись этой логикой, Мартин обращается к вопросу о том, как возникло брожение. До определенной степени мы можем принять как данность, что все общие базовые особенности бактерий и архей (например, универсальный генетический код) были унаследованы от этого всеобщего предка, а все существенные различия возникли позже. Так, фотосинтез (с образованием кислорода) встречается только у цианобактерий, зеленых водорослей и растений. При этом растения и водоросли — самозванцы; фотосинтез у них происходит с помощью хлоропластов, которые произошли от цианобактерий. Принципиально важно, что он вообще не встречается у архей или каких-либо других бактерий, кроме цианобактерий, из чего можно заключить, что фотосинтез возник только у цианобактерий, и произошло это *после* расхождения бактерий и архей.

Давайте приложим ту же логику к брожению. Если брожение было первым способом производства энергии, то оно должно происходить сходным образом у архей и бактерий, ведь они унаследовали его от общего предка вместе с универсальным генетическим кодом. Напротив, если брожение, как и фотосинтез, возникло позже, то оно не будет общей чертой архей и бактерий, а будет встречаться только в некоторых группах. Так как же обстоит дело? Ответ весьма занимателен, потому что брожение встречается-таки и у архей и у бактерий, но представители этих двух групп используют для этого разные ферменты. Некоторые из них совершенно не связаны между собой. Если археи и бактерии не имеют общих ферментов брожения, то можно предположить, что классический путь брожения возник в этих двух доменах независимо. Это означает, что последний всеобщий предок не имел брожения, по крайней мере, в известном нам виде. А если так, он должен был получать энергию из какого-то другого источника. В третий раз мы вынуждены сделать один и тот же вывод: брожение не было первичным источником энергии на Земле. Жизнь началась как-то иначе, и гипотеза первичного бульона неверна или, в лучшем случае, неприменима к данной ситуации.

Первая клетка

Если трансмембранная закачка протонов — фундаментальное свойство жизни, а я пытался показать именно это, то она должна быть характерна и для бактерий, и для архей. Так и есть. Дыхательные цепи архей и бактерий состоят из похожих компонентов. И у тех и у других она используется для закачки протонов через мембрану, и при этом возникает протон-движущая сила. Строение и функции АТФазы в целом схожи у бактерий и архей.

На сегодняшний день дыхание представляется нам гораздо более сложным процессом, чем брожение, но если свести его к базовым составляющим, оно на самом деле гораздо проще: для дыхания нужен транспорт электронов (по сути дела, просто окислительно-восстановительная реакция), мембрана, протонный насос и АТФаза, в то время как для брожения нужен по меньшей мере десяток ферментов, работающих друг за другом в строгой последовательности. Наличие мембраны — главная проблема с возникновением дыхания на заре эволюции жизни. Это понимал сам Митчелл (он говорил об этом в докладе в Москве в 1956 г.). Современные клеточные мембраны весьма сложны, и трудно представить, что они могли эволюционировать в мире РНК. Есть, конечно, и более примитивные альтернативы, но

и с ними проблема — они непроницаемы для большинства веществ. Непроницаемая мембрана затрудняет обмен с внешним миром, а это в свою очередь препятствует обмену веществ, а значит, самой жизни. Учитывая, что дыхание последнего всеобщего предка, по всей видимости, все-таки происходило через мембрану, можем ли мы понять на основе изучения современных архей и бактерий, что это была за мембрана?

Ответ на этот вопрос свидетельствует об эволюционном расколе с глубочайшими последствиями, о которых говорили Билл Мартин и Майк Расселл (из Университета Глазго) на заседании Лондонского королевского общества в 2002 г. Мембраны как бактерий, так и архей состоят из липидов, но кроме этого у них очень мало общего. Липиды мембран бактерий построены из гидрофобных («отталкивающих воду») хвостов, представляющих собой жирные кислоты, связанных с гидрофильной («любящей воду») головкой за счет *сложноэфирной* химической связи. В то же время у архей углеродный скелет липидных хвостов построен из разветвленных пятиуглеродных единиц — изопреновых звеньев, образующих полимерную цепочку. Изопреновые звенья формируют многочисленные перекрестные связи, что придает мембранам архей несвойственную бактериальным мембранам жесткость. Кроме того, изопреновые цепочки соединены с гидрофильной головкой липида за счет иной, *эфирной*, химической связи. Хотя гидрофильные головки липидов и у бактерий, и у архей состоят из глицерол-фосфата, эти организмы используют две разные формы молекулы, представляющие собой зеркальные отражения друг друга. Такие зеркальные структуры не более взаимозаменяемы, чем левая и правая перчатка. Если вам все еще кажется, что между мембранами бактерий и архей мало различий, вспомните, что все компоненты липидных мембран изготавливаются в клетке с использованием специфических ферментов за счет сложных биохимических путей. Для изготовления разных компонентов нужны разные ферменты, а значит, и кодирующие их гены.

Мембраны бактерий и архей настолько принципиально отличаются как по структуре, так и по составу, что Мартин и Расселл пришли к выводу, что последний всеобщий предок не мог иметь липидную мембрану. Его потомки впоследствии приобрели липидные мембраны независимо друг от друга. Однако если последний всеобщий предок практиковал хемиосмос (а мы видели, что это скорее всего так и было), то он должен был иметь хоть какую-то мембрану, через которую происходила закачка протонов. Если она состояла не из липидов, то из чего? Мартин и Расселл дают весьма оригинальный ответ: последний всеобщий предок мог иметь неорганическую мембрану. Микроскопическую клетку, заполненную органическими молекулами, окружал тонкий пористый слой железо-серных минералов.

По Мартину и Расселу, железо-серные минералы катализировали первые органические реакции с образованием сахаров, аминокислот и нуклеотидов, а возможно, впоследствии даже породили «мир РНК», где мог начать действовать естественный отбор. В статье, опубликованной в трудах Лондонского королевского общества, они подробно объясняют, какие именно реакции могли происходить, но мы сейчас обсудим только их энергетическую подоплеку, которая сама по себе имеет очень важные следствия.

Цельнометаллическая оболочка

Мысль о том, что железо-серные минералы, такие как пирит (серный, или железный колчедан), играли какую-то роль в происхождении жизни, восходит к концу 1970-х гг., когда на океанском дне на глубине трех километров были открыты «черные курильщики». Эти

серные гидротермальные источники представляют собой огромные, шаткие черные башни, перегретые при высоких давлениях морского дна и извергающие «черный дым» в окружающий океан. «Дым» состоит из вулканических газов и минералов, включая сернистое железо и сероводород, которые оседают в виде железосерных минералов. Самое удивительно в том, что черные курильщики, несмотря на высокую температуру и давление, а также абсолютную темноту, полны жизни. Там процветает целое экологическое сообщество, члены которого получают энергию непосредственно из гидротермальных источников и на первый взгляд независимы от Солнца^[36].

Железо-серные минералы могут катализировать органические реакции, что они и делают по сей день в составе простетических групп многих ферментов, таких как железо-серные белки. Гипотеза о том, что железо-серные минералы были повитухами жизни, катализируя восстановление углекислого газа с образованием разнообразных органических молекул в адских условиях черных курильщиков, была разработана немецким химиком и по совместительству патентным поверенным Гюнтером Вэхстерхойзером в серии блестящих работ конца 1980-х и 1990-х гг. (Как заметил один ученый, при чтении этих работ возникает чувство, что они вывалились в наш мир через искривление во времени из конца XXI в.)

Вэхстерхойзер предположил, что первые органические реакции происходили на поверхности железо-серных минералов. Сначала казалось, что его идеи согласуются с филогенетическими деревьями, построенными с использованием данных молекулярной генетики. Согласно этим деревьям, гипертермофилы (микробы, процветающие при высоком давлении и обжигающих температурах) принадлежат к числу наиболее древних групп как бактерий, так и архей. Впоследствии, однако, эти генетические данные стали казаться менее убедительными (см., например, книгу де Дюва), а реакции, о которых говорил Вэхстерхойзер, подверглись критике в плане термодинамики. Однако самое важное возражение против гипотезы черных курильщиков, возможно, связано с проблемой разбавления. Прореагировав на двумерной поверхности кристалла, вещества отделяются от нее, и ничто не мешает им рассеяться по океанским просторам. Ничто не удерживает их вместе, если они не остаются прикрепленными к поверхности, а представить себе, что циклы биохимических реакций, всегда протекающих в растворах, эволюционировали в фиксированном положении на поверхности минерала, довольно трудно.

В конце 1980-х гг. Майк Расселл предложил альтернативную серию идей; с тех пор он развивает их, в основном в сотрудничестве с Биллом Мартином. Расселла интересуют не столько огромные и страшные «черные курильщики», сколько более скромные места, где просачиваются на поверхность вулканические продукты. Одно из таких мест — отложения пиритов около деревни Тина (Ирландия), образовавшиеся 350 миллионов лет назад. Минералы образовали там огромное количество трубчатых структур, размером примерно с колпачок от ручки, а также пористые отложения, которые, по мнению Расселла, похожи на первые инкубаторы жизни. Наверное, говорит Расселл, эти пузырьчатые структуры образовались при смешении двух химически несхожих жидкостей: горячих, восстановленных щелочных вод, просачивавшихся из глубин земной коры, и более окисленных, кислотных вод верхних слоев океана, содержавших углекислый газ и соли железа. Железо-серные минералы, такие как макинавит (FeS), оседали на микроскопических пористых мембранах в зоне смешивания.

Это не просто спекуляции. Расселл и его давний соавтор Алан Холл воспроизвели этот процесс в лабораторных условиях. Впрыскивая раствор сульфида натрия (имитирующего

просачивающуюся из земных глубин гидротермальную жидкость) в раствор хлорида железа (имитирующего древний океан) Расселл и Холл получили множество мелких, микроскопических пузырьков, окруженных железо-сульфидными мембранами (рис. 8).

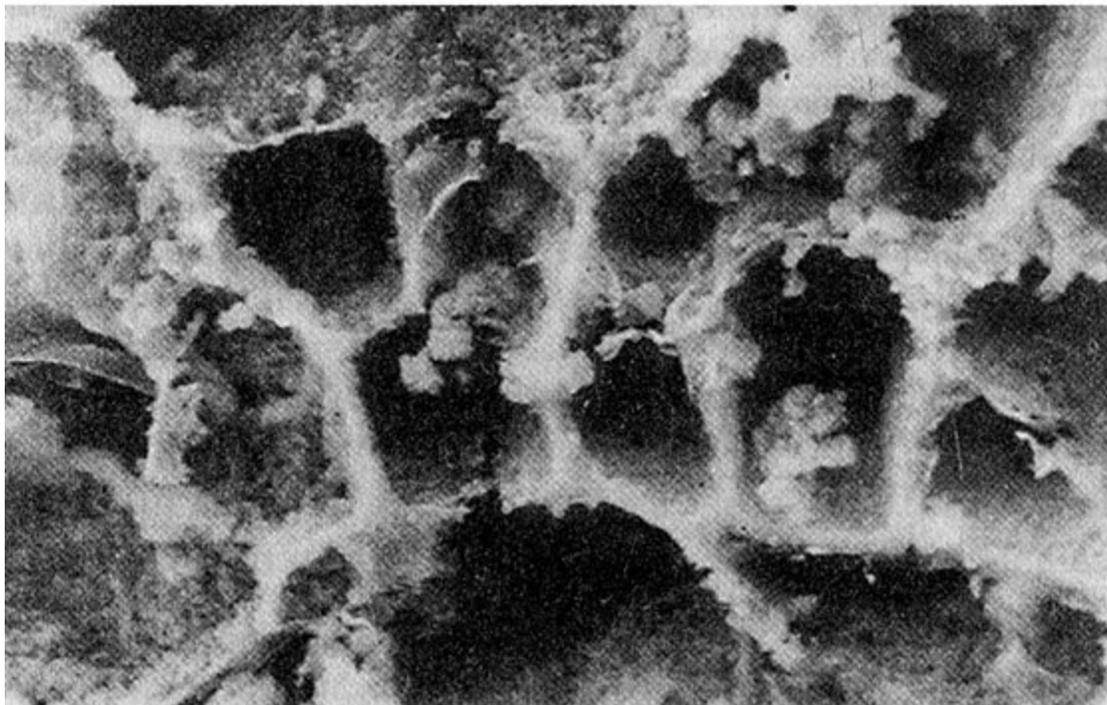
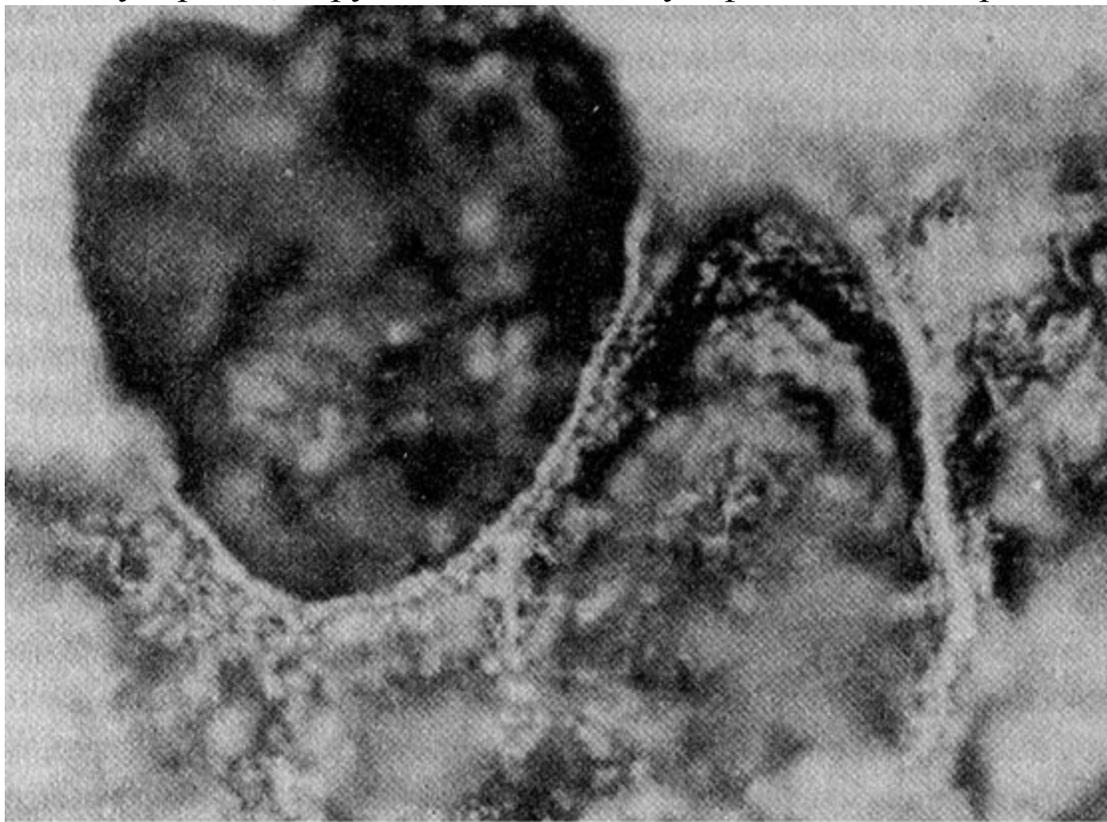


Рис. 8. Древние клетки с железо-серными мембранами, (а) Электронная микрофотография тонкого среза железо-серного минерала (пирита) из окрестностей деревни Тина (Ирландия), образовавшегося 360 миллионов лет назад, (б) Электронная микрофотография структур, образовавшихся в лабораторных условиях после впрыскивания раствора сульфида натрия (Na_2S), имитирующего гидротермальную жидкость, в раствор хлорида железа (FeCl_2), имитирующего богатый железом древний океан

У этих пузырьков есть две удивительные особенности, которые убеждают меня в том, что Расселл и Холл мыслят в правильном направлении. Во-первых, эти пузырьки по природе своей «хемиосмотичны»: снаружи среда более кислая, чем внутри. Это похоже на эксперимент Ягендорфа — Юрайба, в котором разницы рН по разные стороны мембран оказалось достаточно для производства АТФ. Поскольку эти пузырьки Расселла обладают естественным градиентом рН, то все, что нужно им для производства АТФ, — это включить в мембрану АТФазу. Это куда проще, чем выработать в процессе эволюции целый функциональный путь брожения! Если для того, чтобы сделать первый шаг к возникновению жизни, нужна была только АТФаза, то провидческие слова Рэкера о том, что АТФаза — это «элементарная частица жизни», оказались даже более справедливыми, чем он мог себе представить.

Во-вторых, железо-серные кристаллы в мембранах пузырьков (как и железо-серные белки, которые по сей день входят в состав митохондриальных мембран) проводят электроны. Восстановленные жидкости, поднимающиеся из земной мантии, богаты электронами, а относительно окисленные океанские воды электронами бедны, и в результате возникает трансмембранная разность потенциалов, равная примерно нескольким сотням милливольт, что очень похоже на напряжение современных бактериальных мембран. Это напряжение стимулирует поток электронов через мембрану из одного компартмента в другой. Более того, поток отрицательно заряженных электронов притягивает положительно заряженные протоны изнутри, порождая зачаточный механизм закачивания протонов.

Железо-серные «клетки» не только постоянно генерируют энергию, но и действуют как миниатюрные электрохимические реакторы, катализируя фундаментальные биохимические реакции и накапливая их продукты. Базовые строительные блоки жизни, включая РНК, АДФ, простые аминокислоты, маленькие пептиды и т. д., могли образоваться благодаря каталитическим свойствам железо-серных минералов, а также, возможно, осадочных глин, в тех самых реакциях, которые описал Гюнтер Вэхстерхойзер. Однако у гипотезы Расселла и Холла есть два огромных преимущества: участвующие в реакциях вещества и продукты реакций концентрируются около мембран, которые не дают им рассеиваться в океане, а сами реакции осуществляются за счет естественного источника энергии, протонного градиента.

Сама жизнь

Так ли все, о чем шла речь выше, сомнительно? В предыдущей главе я предположил, что происхождение жизни было куда более вероятным, чем происхождение эукариот. Подумайте о том, как это могло бы быть. Условия, подобные тем, что я только что описал, не были редкими на древней Земле. По оценкам ученых, вулканическая активность в те времена была в пятнадцать раз выше, чем сейчас. Земная кора была тоньше, океаны мелководнее, тектонические плиты только-только начинали формироваться. Продукты вулканической деятельности должны были просачиваться на поверхность во многих местах, не говоря уже о более активных вулканических процессах. Для образования миллионов мельчайших клеток, ограниченных железосерными мембранами, требовалась всего лишь разница окислительно-восстановительного потенциала и кислотности между океанской водой и вулканическими жидкостями, просачивавшимися из земных глубин, а такая разница, несомненно, существовала.

Древнейшая Земля, какой представляет ее Расселл, была гигантской электрохимической

батареей, окислявшей океаны за счет солнечной энергии. Ультрафиолетовые лучи расщепляли воду и окисляли железо. Образовавшийся из воды водород не удерживался земным притяжением и испарялся в космическое пространство. Океан постепенно окислялся, все больше отличаясь от преимущественно щелочной мантии. Согласно основным законам химии, в зонах смешивания неизбежно образовывались «клетки» со своим хемиосмотическим и окислительно-восстановительным градиентом. Смешиванию способствовала большая амплитуда колебаний уровня океана (приливно-отливного цикла), обусловленная силой тяготения недавно образовавшейся Луны, которая в то время была ближе к Земле, чем сейчас. Скорее всего, такие «клетки» действительно образовывались, возможно, массово. От них остались геологические свидетельства, такие как отложения в Тине. Отсюда далеко даже до первых бактерий, но для начала это совсем неплохо.

Дело не только в том, что необходимые условия могли сложиться, но и в том, что они были устойчивы и существовали долгое время. Все, что было нужно, — это энергия Солнца; никаких тебе сомнительных нововведений вроде фотосинтеза или брожения. Нужно было, чтобы Солнце окисляло океаны, а оно именно это и делает. Ученые, бурно обсуждавшие различные формы энергии, возможные на древней Земле, — метеоритные удары, вулканическое тепло, молнии, — почему-то забывали про энергию Солнца (в отличие от доисторических мифов, которые всегда уделяли Солнцу ключевую роль). Как писал выдающийся микробиолог Фрэнклин Харольд в классической книге *The Vital Force* («Жизненная сила») (из почтения к нему я включил это выражение в название этой части книги): «Нельзя не прийти к мысли о том, что великий поток энергии, пронизывающий Землю, играет в биологии более важную роль, чем известно нашим современным мудрецам: возможно, что этот поток энергии не только позволил жизни возникнуть, но и непосредственно создал ее».

Сотни миллионов лет Солнце служило постоянным источником энергии, необходимой для «расплаты» со вторым законом термодинамики. Оно создало химическое неравновесие и способствовало образованию естественных хемиосмотических «клеток». Эти изначальные условия до сих пор отражены в почти неизменном виде в фундаментальных свойствах всех современных клеток. Как органические клетки, так и их неорганические прототипы окружены мембраной, которая физически отграничивает органические компоненты клетки, не давая им раствориться в окружающем океане. В обоих случаях биохимические реакции катализируются минералами (в органических клетках они включены в состав простетических групп ферментов). В обоих случаях мембрана служит как барьером, так и переносчиком энергии, а энергия запасается в форме хемиосмотического градиента: снаружи есть положительный заряд и кислая среда, а внутри — относительно отрицательный заряд и щелочные условия. В обоих случаях окислительно-восстановительные реакции, транспорт электронов и закачка протонов восстанавливают этот градиент. Когда бактерии и археи наконец покинули инкубатор и пустились в путь по открытому океану, они унесли с собой нестираемую печать своего происхождения. Они гордо несут ее и поныне.

Однако эта печать, напоминающая о происхождении жизни, также наложила на нее непреодолимое ограничение. Почему бактерии не вышли за рамки бактериального уровня организации? Почему за четыре миллиарда лет не возникла ни одна истинно многоклеточная, разумная бактерия? Если конкретнее: почему для возникновения эукариот понадобился союз архея и бактерии, а не просто постепенное усложнение какой-нибудь

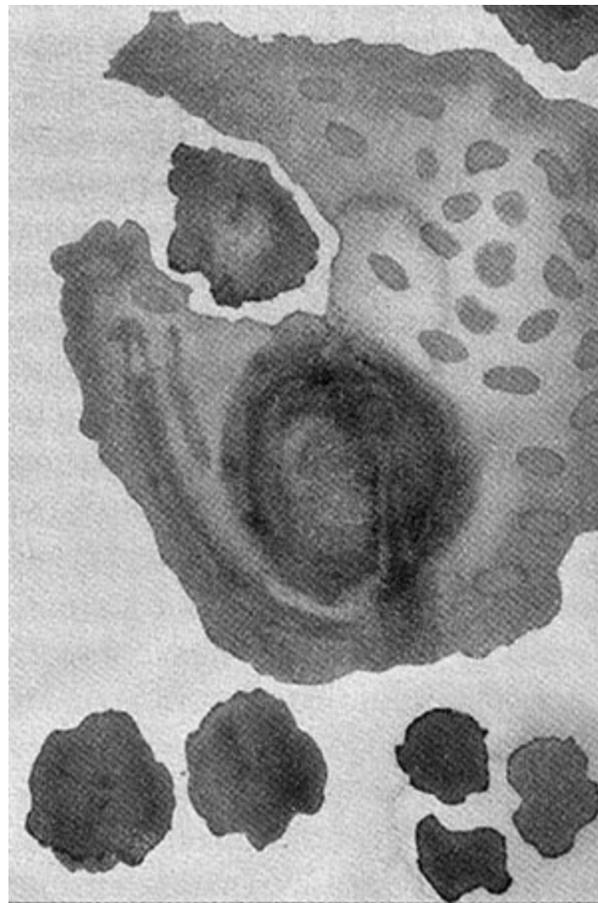
особо удачной эволюционной линии бактерий или архей? В третьей части книги мы увидим, что ответ на эту старинную загадку и объяснение удивительного расцвета эукариотической линии, давшей миру растения и животных, следует искать в самой природе производства энергии за счет создания трансмембранного хемиосмотического градиента.

Часть 3

Инсайдерская сделка [\[37\]](#)

ОСНОВЫ СЛОЖНОСТИ

Бактерии царили на Земле два миллиарда лет. В процессе эволюции они достигли почти безграничного биохимического разнообразия, но так и не приобщились к тайне большого размера и морфологической сложности. Возможно, эволюция жизни на других планетах остановилась на этом же уровне. Здесь, на Земле, большие размеры тела и высокий уровень сложности стали возможны только после того, как процесс производства энергии переместился в митохондрии. Что же помешало бактериям делегировать производство энергии каким-нибудь внутренним структурам? Подсказкой послужит нам один любопытный факт: митохондрии эукариот вот уже два миллиарда лет упорно сохраняют свою ДНК.



Клетка, полная «всяких штучек». Процесс производства энергии у эукариот приурочен к митохондриям

Вот список слов, при одном упоминании которых поперхнется пивом любой эволюционный биолог: целесообразность, телеология, лестница восходящей сложности, недарвиновская эволюция. Все эти термины ассоциируются с религиозным подходом к

эволюции — верой в то, что возникновение и дальнейшее усложнение жизни были предначертаны, а человечество занимает промежуточное положение между низшими животными и ангелами в великой «цепи бытия», восходящей к Творцу. Теперь среди сторонников этого подхода можно найти не только теологов, но и астробиологов. Действительно, отрадно думать, что физические законы Вселенной благоприятствуют возникновению жизни, а отсюда недалеко до мысли, что человеческое сознание было почти неизбежным следствием этих же законов. Я уже оспаривал это положение в начале книги, и мы снова вернемся к этой теме в третьей части, где идет речь о происхождении биологической сложности.

В первой части книги мы видели, что все сложные многоклеточные организмы состоят из эукариотических клеток, а бактерии за четыре миллиарда лет остались клетками-одиночками. Между бактериальными и эукариотическими клетками лежит огромная пропасть, и не исключено, что в других местах Вселенной жизнь не поднялась выше бактериального уровня организации. Мы видели, что эукариотическая клетка была плодом маловероятного союза бактерии и архея. Давайте теперь поищем первые ростки сложности. Какие именно особенности эукариотической клетки способствовали усложнению? Пусть это впечатление и обманчиво, но при взгляде на великое полотно эволюции *после* появления эукариотической клетки действительно возникает ощущение целенаправленности. Образ стремящейся к Богу цепи бытия, даже если он ложен, появился не на ровном месте. В этой части книги мы увидим, что семена сложности заронили в эукариотический мир митохондрии, ведь неуклонное усложнение жизни началось именно после их появления. Сложность не была предписана сверху. Она прорастала изнутри.

В знаменитой книге *Chance and Necessity* («Случайность и необходимость») Жак Моно — молекулярный биолог, убежденный атеист и лауреат Нобелевской премии^[38] — обсуждает тему целесообразности. Бессмысленно говорить о сердце, пишет он, умалчивая о том, что это насос, функция которого — обеспечивать ток крови по кровеносным сосудам. Но говоря так, мы, по сути, имеем в виду, что сердце служит определенной цели. А если мы скажем, что сердце возникло *для того, чтобы* обеспечивать ток крови, то окончательно впадем в телеологическую ересь, ведь тем самым мы припишем эволюционной траектории конечную цель. Тем не менее сердце вряд ли возникло для чего-то другого; если оно возникло не для того, чтобы обеспечивать кровотоки, то просто чудо, что оно так прекрасно приспособлено для этой цели. Моно утверждал, что биология полна целесообразности и целенаправленности, и отрицать это было бы просто глупо, наша задача — это объяснить. Для этого мы должны ответить на следующий вопрос: как слепой случай — случайный механизм, не обладающий даром предвидения, — порождает совершенные и целесообразные биологические машины?

Ответ на этот вопрос дал Дарвин, и он гласит, как мы знаем: «естественный отбор». Слепой случай всего лишь создает случайную изменчивость в популяции. Отбор не слеп или, по крайней мере, не случаен: он отбирает организмы в соответствии с их общей приспособленностью к определенной окружающей среде («выживание наиболее приспособленных»). Такие организмы передают потомству свою успешную генетическую организацию. Любые изменения, которые улучшают способность сердца обеспечивать ток крови, будут переданы следующим поколениям, а любые изменения, которые этому препятствуют, будут отброшены. В каждом поколении (в природных условиях) выживают и успешно размножаются только несколько процентов особей в популяции, и это, как правило,

самые удачливые или самые приспособленные ее члены. На протяжении многих поколений фактор удачливости компенсируется, так что естественный отбор оставляет наиболее приспособленных из наиболее приспособленных, неизбежно совершенствуя конкретную функцию до тех пор, пока другие факторы отбора не начнут действовать в другом направлении. Таким образом, естественный отбор действует как храповик, придающий направленность случайной изменчивости. То, что получается в результате, действительно похоже на лестницу восходящей сложности.

По большому счету биологическая приспособленность записана в генах, потому что только они передаются следующему поколению (ну, строго говоря, не только — еще передаются митохондрии). Действие естественного отбора на изменения генетической последовательности из поколения в поколение приводит к мелким усовершенствованиям, а в результате мы созерцаем головокружительный готический собор биологической сложности. Дарвин ничего не знал о генах, но с открытием генетического кода тут же стал понятен механизм возникновения случайной изменчивости в популяции: изменения последовательности «букв» ДНК за счет мутаций могут менять последовательность аминокислот в белках, что может положительно или отрицательно сказываться на их функции (или никак не сказываться на ней). Подобная изменчивость может возникать за счет одних только ошибок при копировании генов. В каждом поколении возникает порядка нескольких сотен мелких изменений последовательности ДНК (а она состоит из нескольких миллиардов «букв»), которые могут влиять, а могут не влиять на приспособленность. Мелкие изменения действительно происходят, подкидывая сырье в топку медленного эволюционного процесса, каким представлял его себе Дарвин. Наблюдать этот процесс в действии мы можем, проанализировав постепенные расхождения генетических последовательностей разных видов на протяжении сотен миллионов лет.

Однако мелкие мутации — не единственный путь изменения генома (полной библиотеки генов организма), и чем дальше продвигается геномика (наука, изучающая геномы), тем менее важным представляется их значение. Для усложнения нужно, как минимум, больше генов — маленький бактериальный геном не мог бы кодировать человеческий организм и уж тем более не мог бы обеспечить бесчисленные генетические различия между разными людьми. В общем, при изучении разных видов просматривается корреляция между степенью сложности и числом генов (но не общим количеством ДНК). Откуда же берутся все эти «дополнительные» гены? Они возникают за счет удвоения существующих генов (или даже целых геномов), или за счет объединения двух и более разных геномов, или за счет распространения повторяющихся последовательностей ДНК (эти «эгоистичные» на первый взгляд последовательности, многочисленные копии которых разбросаны по геному, впоследствии могут пригодиться для чего-нибудь полезного — я имею в виду полезного для организма в целом).

Ни один из этих процессов не является «дарвиновским» в строгом смысле слова, то есть не приводит к мелким постепенным улучшениям существующего генома. Речь идет о крупномасштабных изменениях количества ДНК — гигантских скачках через генетическое пространство, одномоментных кардинальных трансформациях генетических последовательностей (даже если они приводят к появлению не самих новых генов, а материала для них). Однако если отвлечься от масштаба изменений, в остальном этот процесс вполне согласуется с теорией Дарвина. Такие изменения генома по сути случайны, и в дальнейшем на них начинает действовать естественный отбор. Новые

последовательности генов подстраиваются к выполнению новых задач за счет мелких изменений, накапливающихся из поколения в поколение. Короче говоря, если такие масштабные изменения количества ДНК не порождают нежизнеспособных монстров, они вполне имеют право на существование. Если окажется, что от удвоения количества ДНК никакого особого проку нет, естественный отбор наверняка избавится от излишков. Чем больше «ненужной» ДНК будет «выброшено за борт», тем ниже окажется потолок потенциальной сложности организма, так как при этом пропадает материал, необходимый для образования новых генов, а сложным организмам, как мы знаем, нужно много генов.

Тут мы снова возвращаемся к лестнице восходящей сложности. Вспомним, как непохожи эукариоты и бактерии. Бактерии за четыре миллиарда лет остались бактериями: достигнув исключительного разнообразия и сложности в биохимическом плане, они не произвели решительно никакой истинной *морфологической* сложности. Если смотреть только на размер, форму тела и внешний вид, то можно сказать, что они вообще не изменились. Эукариоты же очень существенно усложнились за половину отведенного бактериям срока. У них возникли внутренние мембранные системы, специализированные органеллы, хитроумные клеточные циклы, заменившие простое деление клеток, пол, огромные геномы, фагоцитоз, хищничество, многоклеточность, дифференциация, большие размеры тела и, наконец, такие потрясающие инженерные решения, как полет, зрение, слух, эхолокация, мозг и сознание. Поскольку эти усложнения появлялись с течением времени, их вполне можно расположить в виде лестницы восходящей сложности. Итак, мы видим бактерии, с их почти бесконечным биохимическим разнообразием, но полным отсутствием тенденции к усложнению, и эукариот, довольно однообразных в биохимическом плане, но восхитительно непохожих друг на друга в том, что касается морфологии.

Убежденный дарвинист, которому указали бы на пропасть между бактериями и эукариотами, мог бы ответить: «Ну что вы, бактерии все-таки усложнились — разве не от них произошли первые эукариоты, которые, в свою очередь, дали начало всем тем организмам, исключительную сложность которых вы превозносите?» Это справедливо, но только в некотором смысле, и в этом-то вся загвоздка. Митохондрии, как я покажу чуть ниже, могли возникнуть только за счет эндосимбиоза — объединения двух геномов в одной клетке, гигантского скачка через генетическое пространство, — а сложные эукариотические клетки вообще не могли возникнуть без митохондрий. Подобная точка зрения основана на представлениях о том, что эукариотическая клетка сформировалась в процессе союза, который дал начало и митохондриям тоже, и что обладание митохондриями является, или являлось в прошлом, необходимым условием эукариотической природы. Это представление расходится с традиционными взглядами на происхождение эукариот, поэтому я позволю себе в двух словах напомнить вам, почему это важно.

В первой части книги мы рассмотрели происхождение эукариотической клетки согласно взглядам Тома Кавалье-Смита — именно они лучше всего отражают традиционную точку зрения. Давайте вкратце перечислим основные пункты: прокариотическая клетка утратила клеточную стенку (возможно, под влиянием выделяемых другими бактериями антибиотиков), но выжила, так как уже имела внутренний белковый скелет (цитоскелет). Утрата клеточной стенки коренным образом изменила образ жизни и способ размножения клетки. У нее появилось ядро и сложный жизненный цикл. За счет цитоскелета она смогла двигаться и менять форму тела, как амеба, и перешла к новому, хищному образу жизни, заглатывая крупные пищевые частицы, например целые бактерии, путем фагоцитоза. Короче

говоря, первая эукариотическая клетка приобрела ядро и эукариотический образ жизни за счет обычной дарвиновской эволюции. На относительно поздней стадии одна такая клетка случайно заглотила пурпурную бактерию, возможно паразита вроде *Rickettsia*. Оказавшиеся внутри бактерии выжили и постепенно превратились, опять же за счет обычной дарвиновской эволюции, в митохондрии.

Обратите внимание на две особенности этой теории: во-первых, ее явный «дарвиновский крен», так как факту союза двух разных геномов — по сути, недарвиновского способа эволюции — уделяется мало внимания; а во-вторых, то, что она умаляет значение митохондрий. Согласно этой теории, митохондрии «подключились» к полноценной эукариотической клетке и были утрачены во многих примитивных линиях (например, у *Giardia*). Они являются эффективным способом производства энергии, и не более того. Просто новой клетке взамен устаревшего моторчика поставили двигатель от «порше». По-моему, такой подход крайне плохо объясняет, почему все сложные клетки имеют митохондрии или, если посмотреть с другой стороны, почему митохондрии *необходимы* для эволюции сложности.

Теперь обратимся к водородной гипотезе Билла Мартина и Миклоша Мюллера, которую мы тоже обсуждали в первой части. Согласно этой радикальной гипотезе, тесные взаимоотношения между двумя очень разными прокариотическими клетками были изначально основаны на химической взаимозависимости. В конце концов одна клетка физически захватила другую, и в ней оказались два генома. Этот гигантский скачок через генетическое пространство породил многообещающего монстра, и он тут же подпал под давление естественного отбора, которое привело к переносу генов «гостя» к хозяину. Принципиальный момент водородной гипотезы заключается в том, что примитивного эукариотического организма, который обладал ядром и вел хищный образ жизни, но не имел митохондрий, — никогда не было. Первый эукариот родился от союза двух прокариот, и это было абсолютно недарвиновским явлением. Маршрут был преодолен за один бросок без перевалочных пунктов.

Все это ставит с ног на голову наши обычные представления об эволюции как о ветвящемся древе жизни. В этом можно убедиться, посмотрев на древо жизни, изображенное русским биологом Константином Мережковским в 1905 г. (рис. 9).

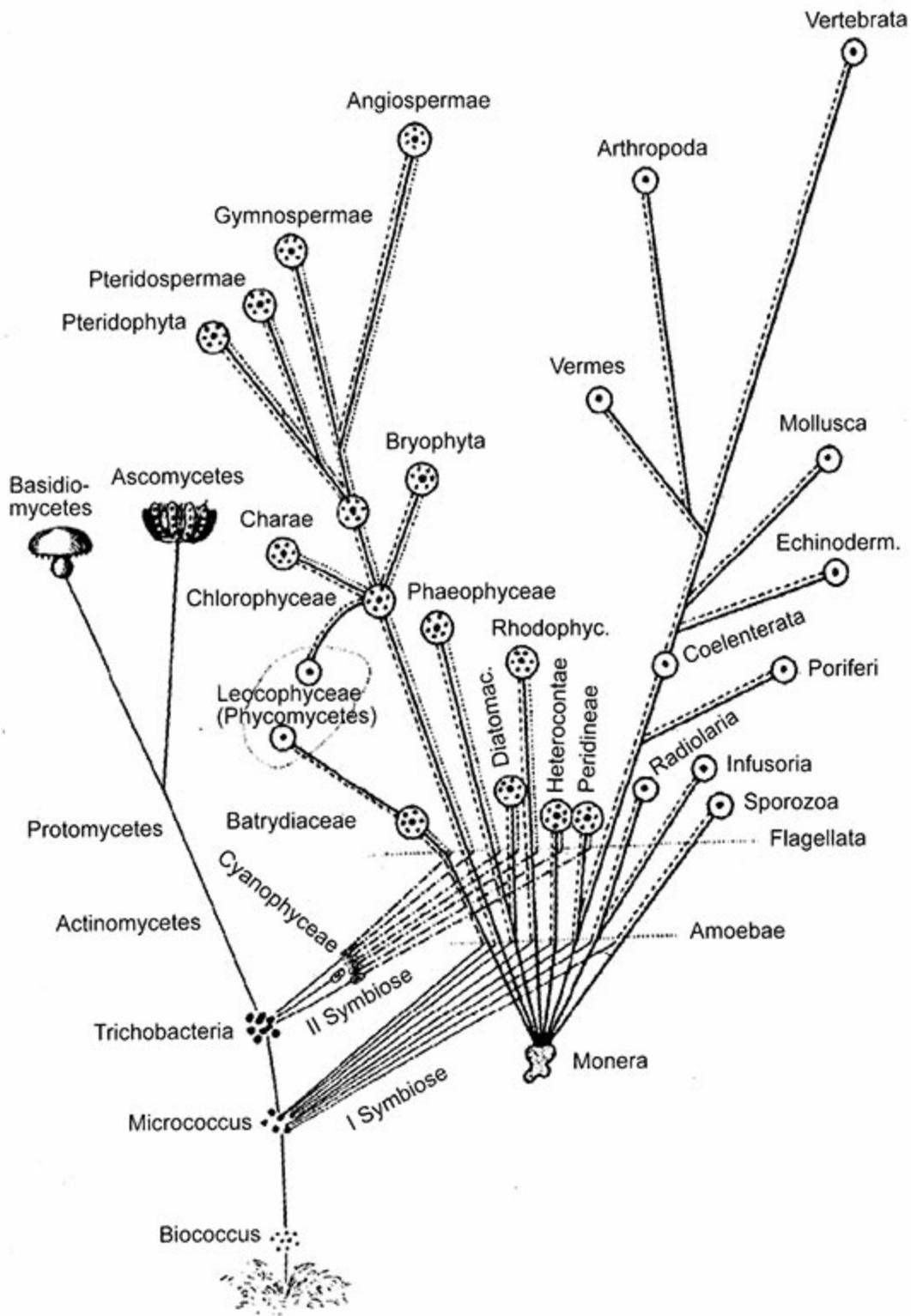


Рис. 9. Предложенное Мережковским инвертированное дерево жизни. Обычное «дарвиновское» дерево жизни всегда строго дихотомично: ветви ветвятся, но никогда не сливаются. Эукариотическая клетка произошла за счет эндосимбиоза. На дереве жизни это показано обратной бифуркацией: ветви сливаются, отчасти инвертируя дерево жизни

Древа жизни всегда вызывали много споров; особенно яростно их критиковал Стивен Джей Гулд, утверждавший, что после открытия кембрийского взрыва о традиционном дереве жизни говорить просто нельзя. Кембрийский взрыв — это великое и по геологическим меркам очень быстрое увеличение биоразнообразия примерно 560 миллионов лет назад. Впоследствии большинство крупных ветвей были безжалостно обрезаны — целые типы

животных вымирали без следа. Дэниел Деннет в своей книге «Опасная идея Дарвина» разносит в пух и прах якобы радикальные идеи Гулда, утверждая, что его вариант не отличается от прежних ничем, кроме деформации осей: вместо горделиво возвышающегося дерева мы имеем дело с низкорослым кустарничком, пустившим вверх несколько чахлах побегов. Но Мережковскому подобные упреки не грозят. Его эволюционное древо действительно перевернуто — новый домен жизни возникает за счет срастания, а не ветвления.

То, о чем я сейчас говорю, не является откровением. Все эти соображения на слуху, а симбиоз входит в традиционный эволюционный канон, даже если там ему отводится всего лишь роль механизма возникновения эволюционных новшеств. Например, Джон Мейнард Смит (великий ученый, к сожалению, недавно умерший) и Эрш Сатмари в интереснейшей книге *The Origins of Life* («Истоки жизни») сравнивают биологический симбиоз с мотоциклом — симбиозом велосипеда и двигателя внутреннего сгорания. Даже если считать симбиоз шагом вперед, довольно неуклюже шутят они, кто-то должен был сначала изобрести и велосипед и двигатель внутреннего сгорания. Так и в жизни: сначала естественный отбор создает части, а потом симбиоз творчески использует их. Итак, симбиоз лучше всего объясняется в терминах дарвиновской эволюции.

Все это справедливо, но затеняет тот факт, что некоторые коренные эволюционные новшества были возможны *только* за счет симбиоза. Продолжая метафору Мейнарда Смита и Сатмари, если велосипед и двигатель внутреннего сгорания могли возникнуть независимо путем естественного отбора, то также мог бы возникнуть и сам мотоцикл. Конечно, при наличии готовых составных частей мотоцикл появился бы гораздо быстрее, но, если времени достаточно, он вполне мог бы возникнуть сам по себе без помощи симбиоза. Я считаю, что эукариотическая клетка сама по себе возникнуть не могла. Предоставленные самим себе, бактерии не могли дать начало эукариотам за счет одного только естественного отбора: симбиоз был *нужен* для преодоления пропасти между бактериями и эукариотами, а митохондрии были *необходимы* для разбрасывания семян сложности. Сложная жизнь невозможна без митохондрий, а митохондрии — без симбиоза. Без митохондриального союза не было бы ничего, кроме бактерий. Независимо от того, считаем ли мы симбиоз дарвиновским процессом или нет, понимание того, почему симбиоз с митохондриями был необходим, равнозначно пониманию нашего прошлого и нашего места во Вселенной^[39].

В третьей части книги мы увидим, почему между прокариотами и эукариотами лежит зияющая пропасть и почему только симбиоз мог перекинуть через нее мост. Учитывая механизм производства хемиосмотической энергии (см. вторую часть книги), происхождение эукариот от прокариот путем естественного отбора практически невозможно. Поэтому бактерии остались бактериями, и по этой же причине жизнь, какой мы ее знаем, то есть основанная на клетках, химии углерода и хемиосмосе, вряд ли преодолеет бактериальный уровень сложности где бы то ни было еще во Вселенной. Также в третьей части мы увидим, почему митохондрии заронили семена сложности на эукариотическую почву и поместили эукариот на стартовую позицию в основании лестницы восходящей сложности; а в четвертой части мы поймем, почему митохондрии обеспечили подъем эукариот по этой лестнице.

7. Почему бактерии устроены просто

Великий французский молекулярный биолог Франсуа Жакоб однажды заметил, что каждая клетка мечтает стать двумя клетками. Наше тело держит эту мечту составляющих его клеток в строгой узде, в противном случае возникает рак. Но Жакоб начинал как микробиолог, а для бактерий удвоение — это больше чем мечта. Бактерии размножаются с колоссальной скоростью. При условии хорошего питания бактерии *E. coli* делятся примерно один раз за 20 минут, или 72 раза в день. Одна *E. coli* весит примерно одну триллионную долю грамма (10^{-12} г). Семьдесят два клеточных деления в день соответствуют увеличению в 2^{72} раз ($= 10^{72} \times \log_2 = 10^{21.6}$), то есть увеличению веса с 10^{-12} граммов до 4000 тонн. За два дня масса экспоненциально делящихся *E. coli* в 2664 раз превысит массу Земли ($5,977 \times 10^{21}$ тонн)!

К счастью, этого не происходит, и связано это с тем, что бактерии обычно полуголодные. Они быстро поглощают всю доступную пищу, после чего нехватка питательных веществ снова ограничивает их рост. Бактерии проводят большую часть жизни в заторможенном ожидании обеда. Тем не менее когда обед им наконец-то перепадает, они мобилизуют силы на размножение с поразительной скоростью. То, как это происходит, прекрасно иллюстрирует непреодолимую силу естественного отбора в действии. Поразительно, но клетки *E. coli* могут делиться надвое быстрее, чем реплицировать собственную ДНК. Репликация занимает у них 40 минут, то есть вдвое больше, чем клеточное деление. Такая ситуация возможна потому, что новый раунд репликации ДНК начинается задолго до того, как закончится предыдущий. Быстро делящаяся клетка занята производством нескольких копий бактериального генома одновременно.

Бактерии корчатся в тисках естественного отбора. Главное для них — это скорость деления, и именно в этом лежит разгадка того, почему бактерии остались бактериями. Представьте себе популяцию бактерий, рост которых ограничен количеством доступных питательных веществ. Накормите их. Бактериальные клетки начинают стремительно размножаться. Клетки, воспроизводящиеся быстрее, начинают доминировать в популяции, вытесняя тех, кто размножается медленнее. Когда запасы питательных веществ заканчиваются, мы имеем дело с новой популяцией, которая впадает в транс до следующего поступления пищи. Ее основу будут составлять бактерии, которые размножались быстрее других в предыдущем раунде, при условии, что они жизнеспособны. Это так же ясно, как и то, что, если строгая программа контроля рождаемости в Китае не возымеет действия, большую часть населения Земли будут составлять китайцы.

Поскольку клеточное деление протекает быстрее, чем репликация ДНК, скорость деления бактерий ограничена скоростью репликации ДНК. Как я уже говорил, бактерии могут ускорить репликацию ДНК за счет производства более чем одной копии за цикл клеточного деления, но число копий, которые можно производить одновременно, все равно ограничено. В принципе скорость репликации ДНК зависит от размера генома и ресурсов, которые можно направить на репликации. Для нее необходим (хоть и недостаточен) запас энергии в форме АТФ. Энергетически неэффективные клетки или клетки, в распоряжении которых мало ресурсов, продуцируют меньше АТФ и поэтому, как правило, копируют свой геном более медленно. Иными словами, чтобы добиться успеха, бактерии должны воспроизводить свой геном быстрее, чем конкуренты, а для этого нужен либо меньший

геном, либо более эффективный способ производства энергии. Если две бактериальные клетки производят АТФ с одинаковой скоростью, то клетка с меньшим геномом будет, наверное, самовоспроизводиться быстрее, а значит, со временем займет доминирующее положение в популяции.

Большой геном не будет для бактериальной клетки помехой в том случае, если в трудные времена дополнительные гены позволят ей производить АТФ эффективнее, чем конкуренты. Константинос Константинидес и Джеймс Тиджи (Университет штата Мичиган) провели исключительно интересное исследование — сравнили все 115 полностью отсеквенированных бактериальных геномов. Они обнаружили, что бактерии с самыми большими геномами (примерно 9–10 миллионов «букв», или 9000 генов) доминируют в местообитаниях со скудными, но разнообразными ресурсами, например в почве, где медленный рост не карается вымиранием. Многие почвенные бактерии производят всего три поколения за год, так что отбор благоприятствует не тем особям, которые размножаются быстро, а тем, которые размножаются вообще. В таких условиях очень важно использовать все имеющиеся ресурсы, а для этого нужны дополнительные гены, отвечающие за дополнительную метаболическую гибкость. Таким образом, разносторонность окупается, если дает явные преимущества с точки зрения скорости размножения. Неслучайно, что повсеместно встречающиеся почвенные бактерии, такие как *Streptomyces avermitilis*, являются метаболически разносторонними и имеют большие геномы.

Итак, для бактерий большой геном — это неплохо, если рост замедлен, а метаболическая гибкость в почете. Но метаболически разносторонних бактерий не так мало, и отбор все равно направлен на уменьшение размера генома. Это, судя по всему, ставит бактериальному геному «планку» высотой примерно 10 миллионов «букв» ДНК. Такой размер имеют самые большие бактериальные геномы, как правило, они гораздо меньше. В общем, наверное, будет справедливо сказать, что бактериальные геномы маленькие, потому что на репликацию больших геномов уходит больше времени и энергии, а значит, они не поддерживаются отбором. Тем не менее даже самые большие бактериальные геномы все равно малы по сравнению с геномами эукариот из тех же местообитаний. Как эукариоты сбросили с себя давление отбора, угнетающее даже самых метаболически разнообразных бактерий, мы узнаем в этой главе.

Потеря генов как эволюционная траектория

Бактерии могут сохранять маленький геном одним из двух способов: пассивным или динамичным. Они могут сохранять один и тот же набор генов, как трусливый игрок, который не спешит расстаться с козырями, или терять одни гены и приобретать другие, как рискованный картежник, сбрасывающий свои карты и тянущий из колоды новые. Это может показаться странным, по крайней мере, тем, кто считает эволюцию неуклонным путем в сторону усложнения (и большего числа генов), но многие бактерии охотно рискуют своими генами. «Проигрыш» при этом нередок. Потеря генов у бактерий — обычное явление.

Один из крайних примеров — бактерия *Rickettsia prowazekii*, возбудитель сыпного тифа. Эпидемии этой страшной болезни свирепствуют в условиях скученности и антисанитарии, там, где кишат крысы и вши. Случалось, что сыпной тиф косил целые армии, включая армию Наполеона в России. *Rickettsia prowazekii* названа в честь двух ученых, исследовавших ее в начале XX в.: американца Говарда Риккетса и чеха Станислава Провачека. Вместе с

французом Шарлем Николем, Риккетс и Провачек открыли, что эта болезнь передается с испражнениями платяной вши. Как ни печально, ко времени появления вакцины (1930 г.) Риккетс и Провачек уже умерли от тифа. Из первых исследователей в живых остался только Николь; в 1928 г. он получил за свою самозабвенную работу Нобелевскую премию. Его открытия пригодились во время Первой и Второй мировых войн, когда санитарные меры, такие как бритье, мытье и сжигание одежды, помогли ограничить распространение этой болезни.

Rickettsia — очень маленькая бактерия, размером почти с вирус. Она является внутриклеточным паразитом и так хорошо приспособлена к этому образу жизни, что не может существовать за пределами клеток хозяина. Геном риккетсии впервые секвенировала Сив Андерссон и ее коллеги из Университета города Упсала (Швеция). Их публикация в журнале *Nature* в 1998 г. произвела фурор. Упрощение генома *Rickettsia*, связанное с внутриклеточным образом жизни, очень напоминает упрощение генома наших собственных митохондрий, а последовательности оставшихся в нем генов имеют много общего с последовательностями генов митохондрий. Андерссон и ее коллеги объявили *Rickettsia* ближайшим ныне живущим родственником митохондрии, хотя, как мы видели в первой части книги, кое-кто с этим не согласен.

В данный момент нас интересует немного другое, а именно легкость, с которой риккетсии теряют гены. За время эволюции *Rickettsia* утратили их большую часть и теперь имеют в своем распоряжении всего 834 кодирующих белок генов. Это на порядок больше, чем у митохондрий большинства видов, но составляет примерно четверть обычного числа генов свободно-живущих родичей риккетсий. *Rickettsia* утратили большинство этих генов просто потому, что они были им ни к чему: уж если организм сумел приспособиться к жизни внутри других клеток, его там кормят с ложечки. Такие паразиты — нахлебники при кухне отличного повара, и им нет нужды заботиться о пропитании. Но они не толстеют, наоборот, худеют, избавляясь от лишних генов.

Давайте остановимся на минутку и подумаем о том, под давлением каких обстоятельств риккетсии теряют гены. Повреждение генов случайно, а вот *потеря генов* — нет. Клетка (или организм), у которой важный ген теряется (или повреждается и перестает выполнять свою функцию), погибнет — естественный отбор сотрет ее с лица Земли. Однако если ген не слишком важен, его потеря или повреждение не будут иметь катастрофических последствий. За примерами далеко ходить не надо. Несколько миллионов лет назад наши предки приматы утратили ген, необходимый для производства витамина С, но не погибли, потому что ели много фруктов, богатых этим витамином. Они выжили и добились успеха. Мы знаем это потому, что большая часть этого гена осталась в нашей «мусорной» (или избыточной) ДНК и свидетельствует об утрате столь же красноречиво, как пробоина ниже ватерлинии — о гибели корабля. Оставшийся кусок гена хорошо соответствует функциональному гену, вовлеченному в синтез витамина С у других видов.

На биохимическом уровне *Rickettsia* пошла гораздо дальше наших предков. Гены, необходимые для синтеза «с нуля» многих важнейших веществ (например, аминокислот и нуклеотидов), нужны ей не больше, чем нам — ген, необходимый для синтеза витамина С. Риккетсии просто импортируют эти вещества из клетки хозяина. Что же произойдет, если такие гены у *Rickettsia* будут повреждены? Да ничего — они потеряются, вот и все. Почти четверть генома *Rickettsia* состоит из избыточной ДНК, что необычно для бактерий. Этот «лишний» материал напоминает о недавно выброшенных за борт генах. Память о них еще не

стерлась — их остатки потихоньку догнивают в геноме. Со временем такая мусорная ДНК почти наверное будет вообще утрачена, так как замедляет репликацию. Мутации, удаляющие ненужную ДНК, будут поддержаны отбором, так как они ускоряют репликацию. Итак, сначала ген повреждается, а потом теряется совсем. *Rickettsia* уже утратила таким образом четыре пятых своего генома, и процесс продолжается. Как сказала Сив Андерссон, «геномные последовательности — всего лишь моментальные снимки в эволюционном времени и пространстве». В данном случае на снимке запечатлен момент эволюционной деградации паразита.

Баланс между потерей и приобретением генов у бактерий

Большинство бактерий, конечно, не внутриклеточные паразиты, а жители большого мира. Им нужно гораздо больше генов, чем риккетсиям. Тем не менее на них действует аналогичное давление отбора, просто они не могут позволить себе потерять так же много генов, как риккетсии. Склонность свободноживущих бактерий терять гены можно измерить в лабораторных условиях. В 1998 г. венгерские исследователи Тибор Веллай, Кристина Такач и Габор Вида, в то время работавшие в Университете имени Лоранда Этвёша (Будапешт), провели несколько простых, но показательных экспериментов. (Конечно, их техническое исполнение было далеко не простым, но концептуально они были удивительно просты и понятны.) Они создали три бактериальные плазмиды (эти маленькие кольцевые молекулы ДНК служат генетической «разменной монетой»; мы встречались с ними в главе 1). Каждая плазида содержала ген, обеспечивающий устойчивость к какому-то антибиотику. Между ними было только одно существенное отличие — размер. Они содержали разное количество некодирующей ДНК. Эти плазмиды поместили в культуры растущих бактерий *E. coli*. Бактерии «подбирали» оказавшиеся в культуре плазмиды (этот процесс называется *трансфекцией*), после чего могли использовать новые гены при необходимости.

Сначала венгерские исследователи выращивали три трансфицированные культуры в присутствии антибиотика. Бактерия, потерявшая плазмиду, теряет вместе с ней и устойчивость к антибиотику и погибает. При таком давлении отбора медленнее всех росли колонии с самыми большими плазмидами, так как у них уходило больше времени и сил на копирование ДНК. Всего лишь за 12 часов клетки с самыми мелкими плазмидами в десять раз обогнали своих неповоротливых родичей по скорости роста в культуре. Во втором экспериментальном варианте бактерий выращивали без антибиотика. Тогда все три культуры росли с примерно одинаковой скоростью, независимо от размера плазмиды. Как же так? Исследователи еще раз проверили бактерии на присутствие плазмид и выяснили, что лишние плазмиды были утрачены. Все три культуры бактерий могли расти с примерно одинаковой скоростью потому, что избавились от генов устойчивости к антибиотикам, которые в данных условиях были им не нужны. Бактерии выбросили гены, потому что они мешали им размножаться быстрее, словно руководствуясь девизом «Всё лишнее — за борт!».

Эти исследования показывают, что потеря лишних генов у бактерий — вопрос часов или дней. Такая скорость означает, что виды бактерий имеют тенденцию сохранять наименьшее число генов, позволяющее им выжить в конкретный момент. Естественный отбор похож на страуса, прячущего голову в песок, — если какое-то действие предоставляет временную передышку, то неважно, что в долгосрочной перспективе оно может оказаться крайне глупым. Если ген устойчивости к антибиотикам не востребован, его теряет большинство

клеток в популяции, даже если он может понадобиться в ближайшем будущем. Бактерии теряют таким же образом не только гены устойчивости к антибиотикам, но и любые другие «неважные» в данный момент гены. Легче всего теряются гены, находящиеся на такой «портативной» хромосоме, как плаزمид, но теряются они и с основной хромосомы, только медленнее. Любой ген, который не используется регулярно, с большой вероятностью будет утрачен в результате случайных мутаций и отбора на большую скорость репликации. Об эффективности этих механизмов на основной бактериальной хромосоме свидетельствует малое количество «избыточной» ДНК, а также небольшое по сравнению с эукариотами число генов. Бактерии маленькие и простые, потому что при первой возможности избавляются от лишнего багажа.

Это не так безрассудно, как может показаться. Бактерии могут снова «подобрать» утраченные гены или даже обзавестись новыми. Это происходит за счет горизонтального переноса генов — «подбирания» ДНК (например, ДНК мертвых клеток) из окружающей среды или получения ее от других бактерий в процессе бактериальной конъюгации. Итак, потеря генов компенсируется их активным приобретением. Маловероятно, что в нашем изменчивом мире *все* бактерии в популяции потеряют *все* избыточные гены, прежде чем условия снова изменятся (например, со сменой времени года), ведь потеря генов — это случайный процесс. По крайней мере часть бактерий, скорее всего, сохранит такие гены в работоспособном состоянии, и когда условия снова изменятся, они передадут их другим членам популяции путем горизонтального переноса. Именно этой щедростью объясняется быстрое распространение устойчивости к антибиотикам в бактериальных популяциях.

Важность горизонтального переноса генов у бактерий, открытого в 1970-х гг., постепенно была признана. Тем не менее мы лишь недавно стали понимать, в какой мере это явление может путать наши эволюционные построения. У некоторых видов бактерий более 90 % наблюдаемой изменчивости в популяции связано именно с горизонтальным переносом генов, а не с обычным отбором клеток в клонах или колониях. Перенос генов между разными видами, родами и даже доменами означает, что бактерии, в отличие от нас, не передают потомкам устойчивый набор генов путем вертикального переноса. Этот факт говорит о том, что даже просто дать определение вида у бактерий до крайности сложно. Вид у растений и животных — это популяции особей, способных скрещиваться и производить плодовитое потомство. К бактериям это определение неприменимо — они размножаются бесполом путем с образованием клонов идентичных (по умолчанию) клеток. В течении времени клоны расходятся в результате мутаций, и возникающие между ними генетические и морфологические отличия заслуживают гордого названия «видообразование». Однако горизонтальный перенос генов часто путает все карты. Бактерии могут менять гены так быстро и так основательно, что эта какофония стирает всю родословную. Нет таких генов, которые бы передавались дочерним клеткам на протяжении более чем нескольких поколений; их рано или поздно заменяют эквивалентные гены совсем другого происхождения. Пальма первенства принадлежит *Neisseria gonorrhoeae*. Эта бактерия рекомбинирует гены так быстро, что определить клональные группы невозможно в принципе: даже гены рибосомальной РНК, которые, как считают многие, отражают истинную филогению (эволюционное родство) бактерий, меняются так часто, что совершенно не позволяют судить о родстве.

С течением времени такой перенос генов может приводить к огромным различиям. Приведу только один пример: перенос генов привел к образованию двух штаммов

бактериального «вида» *E. coli*, геномы которых отличаются друг от друга примерно третью (около 2000) составляющих их генов, то есть более существенно, чем отличаются друг от друга все млекопитающие, а может быть, и все позвоночные! Важность вертикального переноса генов, при котором гены передаются *только* дочерним клеткам во время клеточного деления, у бактерии часто неоднозначна. Представьте, что вы пытаетесь определить семейное родство, изучая ценности, передававшиеся из поколения в поколение, и вдруг выясняете, что люди, родословную которых вы изучаете, поголовно страдали kleptomанией и то и дело воровали друг у друга фамильное серебро. Поскольку ветвящееся «древо жизни» основано на вертикальном переносе генов — ложном предположении, что наследство передается только от родителей к детям, — вопрос о том, насколько оно отражает истинное положение вещей, остается открытым. Возможно, гораздо более справедливо было бы говорить о «сети жизни», по крайней мере в случае бактерий. Как заметил один доведенный до отчаяния ученый, пытавшийся построить «древо жизни», «это только господу Богу под силу».

Так почему же бактерии так разбрасываются генами? Такое поведение похоже на альтруизм, дележку генетическими ресурсами ради блага популяции в целом. На самом деле это разновидность эгоизма, то, что Мейнард Смит называл «эволюционно устойчивой стратегией». Сравните горизонтальный перенос генов с обычным «вертикальным наследованием». Во втором случае, если популяции бактерий угрожает антибиотик, а спасительные гены остались только у нескольких клеток, тогда основная, незащищенная часть популяции погибнет, и популяция сможет восстановиться только за счет потомства потрепанных, но не побежденных антибиотиком бактерий. Если условия снова изменятся и будут благоприятствовать другому гену, выжившая популяция снова сильно сократится. В быстро меняющихся условиях пережить все трудности смогут только клетки с огромным репертуаром генов, и их геномы будут такими огромными и неудобными, что они не выдержат конкуренции с бактериями, способными размножаться быстрее. Бактерии с маленькими геномами, конечно, чувствительны ко всем передрягам, но если они могут «подбирать» гены из окружающей среды, то проблема решена — тогда они могут сочетать быструю репликацию с генетической устойчивостью к почти любым внешним воздействиям. Такие бактерии, постоянно теряющие и приобретающие новые гены, обойдут своих соперников, как неуклюжих генетических гигантов, так и приверед, которые вообще не «подбирают» никаких новых генов. Можно предположить, что самый эффективный способ получения новых генов — это конъюгация, а не «подбирание» генов мертвых бактерий, которые могут быть повреждены. Поэтому бактериям выгодно делиться генами, и этот эгоизм выглядит как альтруистичное поведение. Итак, в случае бактерий мы имеем дело с динамическим равновесием двух разнонаправленных тенденций — тенденции к утрате генов, сокращающей бактериальный геном до минимально возможного размера при конкретных условиях, и тенденции к накоплению новых генов за счет их горизонтального переноса генов по мере необходимости.

Я привел несколько примеров потери генов у бактерий (*Rickettsia*, бактерии из экспериментов венгерских ученых). Тем не менее довольно трудно доказать важность потери генов у бактерий в «дикой природе»; единственный убедительный аргумент — маленький размер их генома (небольшое число генов и малое количество мусорной ДНК). Однако в пользу силы и настойчивости давления отбора, направленного на утрату любых лишних генов, также свидетельствует распространенность горизонтального переноса генов у

бактерий. Поскольку, несмотря на приобретение новых генов, геномы бактерий не увеличиваются, надо полагать, что они теряют гены с той же скоростью, с какой приобретают их. А склонность быстро терять гены связана с конкуренцией между клетками в пределах вида (а также клеток разных видов) — чтобы выжить, они должны постоянно сокращать геном до минимально возможного при конкретных условиях.

Верхний предел размера бактериального генома — примерно 9–10 миллионов «букв», кодирующих около 9000 генов. Надо полагать, что бактерии, получившие больше этого количества генов, вскоре теряют их, так как большой геном замедляет репликацию, не давая никаких преимуществ. Это еще один яркий пример отличий между бактериями и эукариотами. Чем больше мы узнаем о бактериях, тем сложнее нам делать валидные обобщения. В последнее время были открыты бактерии, имеющие линейные хромосомы, ядро, цитоскелет и внутренние мембраны, то есть все те признаки, которые раньше считались прерогативами эукариот. Но есть одно отличие, которое никуда не делось даже при внимательном рассмотрении, и это число генов. Почему нет бактерий, у которых больше 10 миллионов «букв» ДНК, в то время как одноклеточный эукариот *Amoeba dubia*, с которым мы встречались в главе 1, ухитрился накопить 670 миллиардов «букв»? Как эукариоты смогли сбросить репродуктивные ограничения, наложенные на бактерии? Правильный ответ, как мне кажется, предложили Тибор Веллай и Габор Вида в 1999 г. Он обезоруживающе прост. Размер клетки, объем генома и уровень сложности бактерий ограничены потому, что они вынуждены дышать через наружную клеточную мембрану. Давайте посмотрим, почему это важно.

Геометрический камень преткновения

Вспомним, как происходит дыхание (мы обсуждали это во второй части книги). Окислительно-восстановительные реакции генерируют трансмембранный протонный градиент, за счет которого потом происходит синтез АТФ. Для производства энергии нужна неповрежденная мембрана. Эукариотические клетки используют для производства АТФ внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как бактерии, у которых нет органелл, должны использовать внешнюю клеточную мембрану.

Ограничение, наложенное на бактерии, имеет чисто геометрическую природу. Представим для простоты, что бактерия имеет форму куба, затем удвоим его пропорции. У куба шесть граней, так что если длина каждой стороны нашей кубической бактерии — одна тысячная миллиметра ($1 \mu\text{m}$), то ее удвоение учетверит площадь поверхности с $6 \mu\text{m}^2$ ($1 \times 1 \times 6$) до $24 \mu\text{m}^2$ ($2 \times 2 \times 6$). Однако объем куба получается путем умножения длины на ширину и глубину, что дает нам восьмикратное увеличение от $1 \mu\text{m}^3$ ($1 \times 1 \times 1$) до $8 \mu\text{m}^3$ ($2 \times 2 \times 2$). Если длина каждой стороны куба равна $1 \mu\text{m}$, отношение площади поверхности к объему равно $6/1 = 6$; если длина стороны равна $2 \mu\text{m}$, отношение площади поверхности к объему составляет $24/8 = 3$. Соотношение площади поверхности к объему сократилось вдвое. То же самое произойдет, если мы снова удвоим длину стороны куба. Отношение площади поверхности к объему теперь равно $96/64 = 1,5$. Поскольку эффективность дыхания бактерий зависит от отношения площади поверхности (то есть площади наружной мембраны, используемой для производства энергии) к объему (массе клетки, использующей имеющуюся энергию), это означает, что эффективность дыхания бактерий с увеличением их объема падает

гиперболически (если точнее, то с массой в степени $\frac{2}{3}$, как мы увидим в следующей части).

Снижение эффективности дыхания тесно связано с проблемой поглощения питательных веществ: уменьшение отношения площади поверхности к объему ограничивает скорость поглощения пищи относительно ее потребления. В какой-то мере эти проблемы можно смягчить за счет изменения формы клетки (например, палочка имеет большее отношение площади поверхности к объему, чем шар) или за счет складчатости и микроворсинок мембраны (как у нас в стенке кишечника, где происходит всасывание пищи). Тем не менее надо полагать, что рано или поздно сложные формы будут элиминироваться отбором просто потому, что они слишком неустойчивы, или потому, что их трудно точно воспроизводить. Всякий, кто пытался лепить из пластилина, знает, что проще всего вылепить и воспроизвести неровный шарик. Бактерии, очевидно, того же мнения: большинство из них имеет сферическую (кокки) или палочковидную (бациллы) форму.

С точки зрения энергии бактериальная клетка, которая вдвое больше «нормы», будет производить в два раза меньше АТФ на единицу объема, а поскольку клеточные компоненты (белки, жиры и углеводы) теперь занимают больший объем, ей придется направлять на их синтез больше энергии. Отбор же почти всегда благоприятствует маленьким клеткам с небольшими геномами. Поэтому неудивительно, что бактерии, сравнимые по размеру с эукариотами, можно пересчитать по пальцам, и эти исключения только подтверждают правило. «Эукариотический» размер имеет, например, гигантская бактерия *Thiomargarita namibiensis* («серная жемчужина Намибии»), открытая в конце 1990-х гг.: 100–300 микрон (0,1–0,3 мм) в диаметре. Это открытие вызвало небольшую сенсацию, но на самом деле основную часть этой бактерии занимает большая вакуоль. В ней накапливаются вещества, которые бактерия использует для дыхания (они постоянно поступают с поднимающимися на поверхность подземными водами у побережья Намибии). Гигантский размер этой бактерии — сплошная фикция. Сама бактерия представляет собой тонкий слой на поверхности сферической вакуоли, как резиновая оболочка наполненного водой воздушного шарика.

Однако геометрия — не единственный камень преткновения бактерий. Вспомним про закачку протонов. Для производства энергии бактерии должны закачивать протоны через внешнюю клеточную мембрану в пространство за пределами клетки в строгом смысле слова. Это пространство называется периплазмой, так как ограничено снаружи клеточной стенкой^[40]. Клеточная стенка, вероятно, не дает протонам рассеиваться совсем. Сам Питер Митчелл отмечал, что бактерии подкисляют среду во время активного дыхания, и надо полагать, что у бактерий без клеточной стенки рассеивается больше протонов. Эти соображения помогают объяснить уязвимость утративших клеточную стенку бактерий: они лишаются не только структурной поддержки, но и наружной границы периплазматического пространства (конечно, у них остается внутренняя граница — сама мембрана клетки). Без этой наружной границы протонный градиент рассеивается быстрее, хотя некоторые протоны, по-видимому, «привязаны» к мембране электростатическими силами. Любое рассеивание протонного градиента, скорее всего, нарушит хемиосмотическое производство энергии. Его эффективность упадет, а значит, замедлятся и все остальные внутренние процессы в клетке. Так что уязвимость бактерий, потерявших клеточную стенку, — это наименьшее, чего можно было бы ожидать; странно, что такие оголенные клетки вообще выживают.

В то время как многие бактерии действительно могут обходиться без клеточной стенки на некоторых стадиях жизненного цикла, только две группы прокариотов смогли утратить ее совсем и при этом не кануть в Лету. Обстоятельства, позволившие им добиться этого, заслуживают нашего внимания.

Одна из этих групп — микоплазмы — в основном состоит из паразитов, многие из которых живут внутри других клеток. Крошечные клетки *Mycoplasma* имеют маленькие геномы. *M. genitalium*, открытая в 1981 г., имеет самый маленький из всех известных бактериальных геномов; он кодирует менее 500 генов. Несмотря на простоту организации, микоплазмы являются одними из самых распространенных возбудителей заболеваний, передающихся половым путем (их симптомы схожи с симптомами хламидиоза). Микоплазмы так малы (менее трети микрона в диаметре, то есть на порядок меньше, чем большинство бактерий), что как следует разглядеть их можно только под электронным микроскопом; с этим, а также с трудностями их культивирования связано то, что значение микоплазм осознали только с развитием методов генетического секвенирования в начале 1990-х. Как и *Rickettsia*, *Mycoplasma* потеряла почти все гены, ответственные за синтез нуклеотидов, аминокислот и т. д. Однако, в отличие от *Rickettsia*, *Mycoplasma* также потеряла все гены, ответственные за кислородное дыхание и, если уж на то пошло, какое бы то ни было мембранное дыхание. У них нет цитохромов, и они производят энергию за счет брожения. Как мы видели в предыдущей главе, брожение не предполагает закачивания протонов через мембрану, и это, возможно, объясняет, как *Mycoplasma* живет без клеточной стенки. Однако при брожении образуется почти в 19 раз меньше АТФ из одной молекулы глюкозы, чем при кислородном дыхании. Это, в свою очередь, помогает понять «регрессивный» характер организации микоплазм, их маленький размер и маленький геном. Они живут как отшельники, отказавшись от всего, кроме самого необходимого.

Вторая группа прокариотов, процветающих без клеточной стенки, — это *Thermoplasma*, экстремофильные археи, обитающие в горячих источниках при температуре 60 °C и оптимальной кислотности pH = 2. Это все равно что жить в горячем уксусе, так что, думаю, этим бактериям понравилось бы в британских заведениях, торгующих жареной рыбой с картошкой. Линн Маргулис когда-то утверждала, что *Thermoplasma* могла быть предком эукариотической клетки, на том основании, что она обходится без клеточной стенки в «дикой природе»; однако, как мы видели в первой части книги, более вероятными предками эукариотов являются метаногены. В 2000 г. в журнале *Nature* была опубликована полная геномная последовательность *Thermoplasma acidophilum*, и никаких указаний на тесное родство с эукариотами не обнаружилось.

Как же *Thermoplasma* справляется без клеточной стенки? Очень просто: роль периплазмы играет кислотная наружная среда. Обычно бактерии закачивают протоны через внешнюю клеточную мембрану в периплазму, ограниченную клеточной стенкой. Это небольшое периплазматическое пространство имеет кислую среду, что принципиально важно для хемиосмоса. Иными словами, бактерии обычно таскают с собой портативную кислотную ванну. А вот *Thermoplasma* и так живет в кислотной ванне, по сути дела, гигантской коммунальной периплазме, и собственная ванна им не нужна. До тех пор пока они могут поддерживать нейтральную среду внутри клетки, они могут пользоваться преимуществами естественного хемиосмотического градиента через клеточную мембрану. Так как же они сохраняют нейтральную среду внутри клетки? Ответ опять же прост: они активно выкачивают протоны из клетки, так же как все нормальные бактерии — путем

клеточного дыхания. Иными словами, как и у большинства прокариотов, энергия, полученная с пищей, используется для закачки протонов против градиента концентрации, а обратный поток протонов в клетку используется для обеспечения работы АТФазы и синтеза АТФ.

В принципе отсутствие клеточной стенки не должно снижать энергетическую эффективность или размер генома у *Thermoplasma*. На практике, однако, термоплазмы имеют ряд регрессивных черт. Хотя они могут достигать пять микрон в диаметре, их геном размером от одного до двух миллионов букв кодирует только 1500 генов и является одним из самых маленьких бактериальных геномов; на самом деле, это самый маленький геном среди непаразитических организмов. Возможно, дополнительные усилия на поддержание низкой концентрации протонов внутри клетки снижают объем энергии, который *Thermoplasma* может позволить себе направить на репликацию генома^[41].

Подведем итоги. Исключения — *Mycoplasma* и *Thermoplasma* — только подтверждают правило: сложность организации бактерий и архей ограничена необходимостью производить энергию через наружную клеточную мембрану. В целом бактерии не могут увеличиваться в размерах, потому что эффективность производства энергии быстро падает с увеличением объема клетки. Если они теряют клеточную стенку, которая ограничивает периплазму снаружи, протонный градиент будет рассеиваться более интенсивно, подрывая запасы энергии и делая бактерии более уязвимыми. Прокариоты, живущие без клеточной стенки, — мелкие регрессивные отшельники, пробивающиеся за счет паразитизма и брожения (*Mycoplasma*), или очень специализированные формы, живущие исключительно в условиях высокой кислотности (*Thermoplasma*). Теоретически эти две группы, потерявшие клеточную стенку, могли бы активно захватывать пищевые частицы, но на практике ни одна из них не выказывает ни малейшей склонности к хищническому образу жизни и фагоцитозу, которые характерны для эукариот. Нет у них и ядра или, если уж на то пошло, каких бы то ни было иных эукариотических признаков. Я попробую показать, что характерные черты эукариот связаны с наличием у них митохондрий.

Почему инсайдерские сделки приносят доход

Преимущество митохондрий в том, что они физически находятся внутри клеток хозяина. Вспомним, что митохондрии имеют две мембраны — наружную и внутреннюю, — которые ограничивают два разных компартмента — внутренний матрикс и межмембранное пространство. Во внутреннюю митохондриальную мембрану встроены дыхательные цепи и АТФазные комплексы, закачивающие протоны из внутреннего матрикса в межмембранное пространство (см. рис. 1). Таким образом, необходимая для хемиосмоса кислая среда находится внутри митохондрий и не влияет на другие аспекты функционирования клетки. (Строго говоря, она не кислая, так как протоны находятся в забуференном состоянии, но сути дела это не меняет.)

Если процесс производства энергии перенесен внутрь клетки, то внешняя клеточная стенка больше не нужна и может быть безнаказанно утрачена. Внешняя мембрана клетки, свободная от производства энергии, может специализироваться на других задачах — передаче сигнала, движении и фагоцитозе. Важнее всего, что перенос производства энергии внутрь клетки позволяет эукариотической клетке сбросить довлеющие над бактериями геометрические ограничения. Объем клетки эукариот в среднем в 10 000–100 000 раз больше

объема клетки бактерий, но, в отличие от бактерий, эффективность дыхания эукариот не снижается с увеличением размера. Для повышения эффективности производства энергии эукариотическим клеткам нужно всего лишь увеличить площадь поверхности митохондриальных мембран, а это можно сделать, просто обзаведясь еще несколькими митохондриями. Перенос производства энергии внутрь клетки позволяет, во-первых, обходиться без клеточной стенки, а во-вторых, существенно увеличить объем клетки. В палеонтологической летописи отличить эукариотические клетки от бактерий нередко можно по одному лишь размеру — и этот большой размер появился по геологическим меркам внезапно, одновременно с переносом производства энергии внутрь клетки. Около двух миллиардов лет назад среди ископаемых вдруг появляются большие эукариотические клетки; надо полагать, что примерно тогда же появились и митохондрии, хотя их, конечно, в окаменелостях не разглядишь.

Итак, отбор, благоприятствующий маленькому размеру, действует на бактерии, но не на эукариот. По мере роста эукариотические клетки могут сохранять энергетический баланс, просто увеличивая число митохондрий, — так сказать, заводя больше свиней. Пока эукариоты находят достаточно пищи (корма для свиней), геометрические ограничения на них не действуют. Бактериям приходится расплачиваться за большой размер, а эукариотам он, наоборот, сулит преимущества, например позволяет менять поведение или образ жизни. Большой «энергичной» клетке не нужно все время реплицировать ДНК, она может тратить время и энергию на приобретение целого арсенала белкового оружия. Она может, как это делают клетки грибов, впрыскивать смертоносные ферменты в другие клетки и высасывать их содержимое. Она может стать хищником и заглатывать мелкие клетки целиком, а потом переваривать их внутри себя. Так или иначе, ей не нужно участвовать в Забеге на скорость репликации, конкурируя с себе подобными; главное для нее — хорошо питаться. Хищничество, архетипический образ жизни эукариот, связано с большим размером и преодолением энергетических барьеров на пути к нему. Приведу параллель из истории человеческих обществ: большие сообщества стали возможны с появлением земледелия. Когда людей много, нет нужды всем обеспечивать себя пищей, этим может заниматься часть общества, а другая часть будет собирать армию или изобретать новое оружие. Охотники-собиратели, которые не могли жить большими сообществами, неизменно оказывались в проигрыше.

Интересно, что у клеток хищничество и паразитизм, как правило, приводят к противоположным результатам. Как правило, паразиты регрессивны, и паразиты-эукариоты не исключение. Само слово «паразит» имеет уничижительный оттенок. Напротив, слово «хищник» ввергает в трепет. Хищничество нередко запускает эволюционную гонку вооружений, в которой хищник и жертва пытаются «перерасти» друг друга. Это явление получило название эффекта *Черной королевы*^[42] — обоим участникам приходится бежать, чтобы сохранить разделяющую их дистанцию. Я не знаю ни одной бактерии, которая была бы хищником на эукариотический манер, то есть физически заглатывала бы жертву. Наверное, это неудивительно. Хищнический образ жизни требует значительных энергетических вложений; чтобы поймать и съесть кого-нибудь, нужно сначала привести себя в хорошую спортивную форму. На клеточном уровне для фагоцитоза, например, нужен динамичный цитоскелет и способность активно менять форму тела, а для этого нужно очень много АТФ. Таким образом, фагоцитоз возможен при соблюдении трех условий: способности менять форму тела (для этого нужно утратить клеточную стенку и приобрести

очень динамичный цитоскелет), достаточно большого размера, позволяющего физически заглатывать жертву, и, наконец, наличия хорошего источника энергии.

Бактерии могут выжить без клеточной стенки, но не могут начать фагоцитировать добычу. Веллай и Вида, с которыми мы встречались чуть раньше, предполагают, что именно эти «дополнительные условия» фагоцитоза — большой размер и АТФ в большом количестве — и не дают бактериям перейти к хищничеству в эукариотическом стиле. Дыхание через наружную мембрану означает, что бактерии по мере увеличения размера производят все меньше и меньше энергии на единицу объема. Когда они «дорастут» до возможности физически проглотить другие бактерии, маловероятно, что у них останутся на это силы (читай: энергия). Хуже того, если клеточная мембрана специализируется на производстве энергии, то фагоцитоз, нарушающий протонный градиент, будет просто мешать жить. Бактерии в принципе могут обойти эти проблемы за счет брожения, так как для него мембрана не нужна. Но при брожении образуется значительно меньше энергии, чем при дыхании, а это может ограничить способность клеток жить за счет фагоцитоза. Веллай и Вида отмечают, что все эукариотические клетки, которые живут за счет сочетания брожения и фагоцитоза, являются паразитами, а значит, могут как-то иначе экономить энергию (например, за счет того, что сами не синтезируют нуклеотиды, аминокислоты и белки)^[43]. Сэкономленная энергия уходит на фагоцитоз. Но, насколько я знаю, еще никто не пытался проверить эту гипотезу экспериментально, а сам Тибор Веллай, к сожалению, больше не занимается этой темой.

Все это очень интересно и, возможно, отчасти объясняет расхождение бактерий и эукариот, но в глубине души у меня остаются сомнения. Почему большие размеры клетки у бактерий *всегда* уголовно наказуемы? Учитывая изобретательность бактерий, просто невероятно, что ни одна из них так и не нашла способ одновременно увеличиться в размерах и повысить свой энергетический статус. Не так уж это и трудно: нужно только «отрастить» некоторое количество внутренних мембран для производства энергии. Если перенос производства энергии внутри клетки позволил эукариотам совершить качественный скачок в том, что касается размеров и поведения, почему бы бактериям тоже не обзавестись внутренними мембранами? Кстати, у некоторых бактерий, таких как *Nitrosomonas* и *Nitrosococcus*, действительно есть сложные системы внутренних мембран для производства энергии (рис. 10) и выглядят они очень «по-эукариотически».

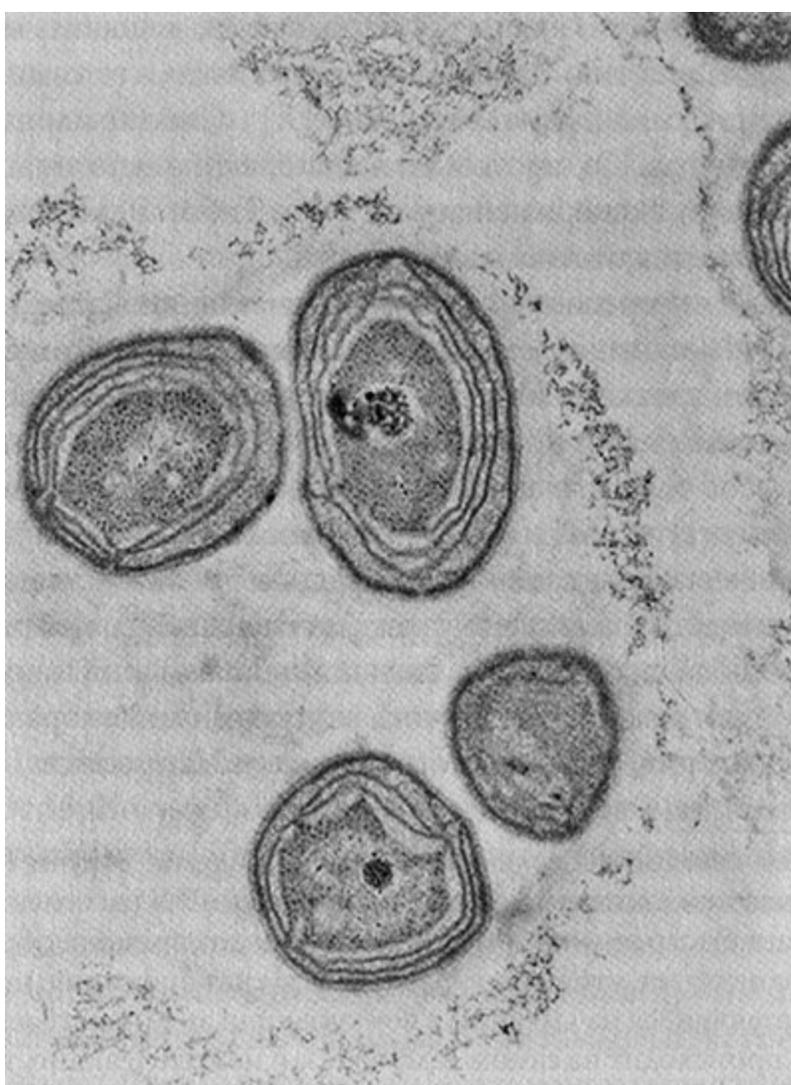


Рис. 10. Внутренние биоэнергетические мембраны бактерии *Nitrosomonas* придают ей «эукариотический» вид

Обширные складки мембран создают просторное периплазматическое пространство. Кажется, что отсюда до полностью компартментализованной эукариотической клетки один шаг; почему они его не сделали?

В следующей главе мы продолжим рассказ о первом эукариоте (когда мы расстались с ним в конце первой части книги, у него еще не было даже ядра) и посмотрим, что могло случиться с ним дальше. Руководствуясь принципами производства энергии, которые обсуждались во второй части книги, мы увидим, почему симбиоз двух клеток был успешен, а также почему бактерии не смогли компартментализировать внутриклеточное пространство. (Забегая вперед, скажу, что причина одна и та же.) Мы увидим, почему только эукариоты смогли стать гигантскими хищниками в бактериальном мире, более того, почему они коренным образом изменили этот мир.

8. Почему митохондрии — это ключ к сложности

В предыдущей главе мы обсуждали, почему бактерии остались маленькими и простыми, по крайней мере, с точки зрения морфологии. Причины этого связаны в основном с давлением отбора. На эукариотические клетки и на бактерии действуют разные факторы отбора, потому что бактерии, как правило, не едят друг друга. Их успех во многом зависит от скорости размножения. Она же, в свою очередь, в основном зависит от двух факторов: во-первых, копирование бактериального генома — самый медленный этап размножения бактерий, поэтому чем больше геном, тем медленнее идет репликация; и во-вторых, деление клетки — энергоемкий процесс, поэтому наименее энергетически эффективные бактерии размножаются медленнее. Бактерии с большими геномами всегда находятся в невыгодном положении относительно сотоварищей с меньшими геномами, потому что бактерии могут «меняться» генами путем их горизонтального переноса — подхватывать полезные гены, если они нужны, и выбрасывать их, если они мешают жить. Поэтому самые конкурентоспособные бактерии — это бактерии, не обремененные генетическим материалом.

Если две клетки имеют одинаковое число генов и одинаково эффективные системы производства энергии, то быстрее размножиться будет наименьшая из них. Это связано с тем, что бактерии производят энергию при помощи наружной клеточной мембраны и поглощают пищу через нее же. С увеличением размера площадь поверхности бактерий растет медленнее, чем внутренний объем, поэтому энергетическая эффективность падает. Бактерии большего размера менее энергетически эффективны и чаще всего проигрывают в конкуренции с более мелкими. Такой энергетический штраф за большой размер не дает бактериям перейти к фагоцитозу, так как для него нужен и большой размер и много энергии для изменения формы тела. Нет таких бактерий, которые бы занимались хищничеством в эукариотическом стиле, то есть ловили и поедали бы жертву. Видимо, эукариоты решили эту проблему за счет переноса производства энергии внутрь клетки.

Это дало им относительную независимость от площади поверхности и позволило в тысячи раз увеличиться в размерах, не теряя энергетической эффективности.

На первый взгляд, эта причина не тянет на коренное различие между бактериями и эукариотами. У некоторых бактерий есть весьма сложные внутренние мембранные системы, что в принципе освобождает их от ограничений, связанных с соотношением площади поверхности и объема, но такие бактерии все равно далеки от эукариот в плане размера и сложности. Почему? В этой главе мы обсудим возможный ответ, который звучит так: чтобы контролировать дыхание на большой площади внутренних мембран, митохондриям нужны гены. Все известные митохондрии сохранили контингент своих собственных генов. Эти гены весьма своеобразны, и митохондрии смогли сохранить их благодаря природе своих симбиотических отношений с клеткой-хозяином. Бактерии лишены этого преимущества. Манера избавляться от излишков не позволила им обзавестись правильным набором генов для управления процессом производства энергии, и именно это не дает им сравниться с эукариотами в размере и сложности.

Чтобы понять, почему митохондриальные гены так важны и почему бактерии не могут обзавестись правильным набором генов для себя лично, нам придется еще глубже рассмотреть тесную связь между клетками, вступившими в эукариотический симбиоз два миллиарда лет назад. Начнем с того места, где мы остановились в первой части книги. Там

мы оставили химерного эукариота на этапе, когда у него уже были митохондрии, но еще не было ядра. Поскольку эукариотическая клетка — это по определению клетка с «настоящим» ядром, мы не можем с чистой совестью назвать нашу химеру эукариотом. Поэтому давайте подумаем, какие факторы отбора превратили это странное создание в эукариотическую клетку. Эти факторы — ключ не только к происхождению эукариотической клетки, но и к происхождению истинной сложности, ведь они объясняют, почему бактерии остались бактериями, а точнее, почему для возникновения сложных эукариот было недостаточно естественного отбора, а понадобился еще и симбиоз.

Вспомним, что ключевым моментом водородной гипотезы является перенос генов от симбионта к клетке-хозяину. Для этого не потребовалось никаких эволюционных новшеств, кроме тех, что уже были у клеток, вступивших в тесный симбиоз. Мы знаем, что гены переместились из митохондрий в ядро, потому что у современных митохондрий мало генов, а многие гены в ядре имеют митохондриальное происхождение (мы знаем это наверняка, так как они есть в митохондриях других видов, утративших другой набор генов). У всех видов митохондрии потеряли подавляющее большинство своих генов — вероятно, несколько тысяч. Сколько из них попали в ядро, а сколько просто потерялись — вопрос спорный, но, судя по всему, в ядро попали многие сотни генов.

Для тех, кто не знаком с особенностями организации ДНК, это может показаться невероятным: как так, гены митохондрий просто взяли и оказались в ядре? Простите, но это похоже на фокус с вытаскиванием кролика из шляпы. Как такое возможно? На самом деле такие скачки генов у бактерий — обычное дело. Мы уже говорили о горизонтальном переносе генов, о том, что бактерии между делом «подбирают» гены из окружающей среды. Под окружающей средой мы обычно понимаем среду за пределами клетки, но подобрать гены прямо из клетки даже проще.

Предположим, что первые митохондрии могли делиться внутри клетки-хозяина. В наше время одна клетка содержит десятки или сотни митохондрий, и даже после двух миллиардов лет внутриклеточного существования они все еще делятся более или менее независимо. Поэтому нетрудно представить, что вначале клетка-хозяин имела две митохондрии или даже больше. Теперь представим, что одна из них погибла, например, из-за нехватки пищи. Ее гены оказались в цитоплазме клетки-хозяина. Некоторые из них потеряются, но часть окажется в ядре за счет обычного переноса генов. В принципе этот процесс мог повторяться всякий раз, когда какая-нибудь митохондрия погибала, и каждый раз клетка-хозяин получала еще немного генов.

Такая схема может показаться надуманной или слишком абстрактной, но это не так. Насколько быстрым и непрерывным может быть такой процесс в эволюционном плане, показали Джереми Тиммис и его коллеги из Аделаидского университета (Австралия) в статье, опубликованной в журнале *Nature* в 2003 г. Этих исследователей интересовали не митохондрии, а хлоропласты (органеллы, отвечающие за фотосинтез у растений), но во многих отношениях хлоропласты и митохондрии похожи: и те и другие являются полуавтономными органеллами, ответственными за производство энергии; и те и другие когда-то были свободноживущими бактериями и сохранили свой геном, хотя и маленький. Тиммис и коллеги обнаружили, что скорость переноса генов хлоропластов в ядро составляет примерно один перенос на каждые 16 тысяч семян табака *Nicotiana tabacum*. Может показаться, что это не так много, но одно растение табака производит до миллиона семян в год, то есть одно растение в каждом поколении образует более 60 семян, в которых по

крайней мере один ген хлоропластов был перенесен в ядро.

Гены митохондрий переносятся в ядро сходным образом. Реальность такого переноса генов в природе подтверждается открытием дубликаций генов хлоропластов и митохондриальных генов в ядерных геномах многих видов — иными словами, один и тот же ген есть и в митохондрии или хлоропласте, и в ядре. Проект «Геном человека» показал, что у людей произошло по меньшей мере 354 отдельных, независимых переноса митохондриальной ДНК в ядро. Такие последовательности ДНК называются ядерно-митохондриальными последовательностями (*numt*). Ими представлен (по кусочкам) весь митохондриальный геном; некоторые кусочки многократно повторяются, а некоторые нет. У приматов и других млекопитающих эти последовательности регулярно переносились в ядро на протяжении последних 58 миллионов лет, и есть основания полагать, что этот процесс начался гораздо раньше. Поскольку ДНК в митохондриях эволюционирует быстрее, чем ДНК в ядре, последовательность «букв» в *numts* — это что-то вроде «капсулы времени», позволяющей судить о том, как выглядела митохондриальная ДНК в далеком прошлом. Надо заметить, что такие «чужеродные» последовательности могут изрядно сбить с толку; один раз их приняли за ДНК динозавров, а потом целой группе исследователей было очень стыдно.

Перенос генов продолжается по сей день и иногда попадает в поле зрения ученых. Например, в 2003 г. Клессон Тернер, тогда работавший в Национальном военно-медицинском центре имени Уолтера Рида (Вашингтон, США), и его коллеги показали, что спонтанный перенос митохондриальной ДНК в ядро вызвал у одного пациента редкое генетическое заболевание — синдром Паллистера-Холла. Однако какова роль таких генетических переносов в пантеоне наследственных заболеваний в целом, неизвестно.

В подавляющем большинстве случаев перенос генов происходит в одном и том же направлении. Вспомним первого эукариота. Если клетка-хозяин погибает, ее симбионты — протомитохондрии — снова оказываются в окружающей среде. Там они могут погибнуть, а могут выжить, но как бы то ни было, эксперимент по сосуществованию не удался. С другой стороны, если одна митохондрия погибнет, но в клетке-хозяине останется другая, то химера в целом останется жизнеспособной. Как мы уже говорили, выжившей митохондрии нужно будет просто поделиться на две. Каждый раз, когда митохондрия погибает, ее гены, оказавшиеся в клетке-хозяине, потенциально могут включиться в его хромосому за счет обычной генетической рекомбинации. Иначе говоря, в такой клетке стоит генетический «храповик» — перенос генов возможен от митохондрии к хозяину, но не в обратном направлении.

Происхождение ядра

Что происходит с генами, которые подвергаются переносу? Билл Мартин, с которым мы встречались и в первой, и во второй части этой книги, утверждает, что процесс переноса генов может объяснить происхождение эукариотического ядра. Чтобы понять, как, нам нужно вспомнить две вещи. Во-первых, вспомните, что согласно водородной гипотезе Мартина эукариотическая клетка появилась в результате союза архея и бактерии. Во-вторых, вспомните (или загляните в главу 6), что плазматические мембраны архей и бактерий имеют в своем составе липиды разных типов. Подробности нас сейчас не интересуют, просто подумайте, какие мембраны вы бы ожидали увидеть у первого эукариота. Клетка-хозяин,

будучи археем, должна иметь архейные мембраны. Митохондрии, будучи бактериями, должны иметь бактериальные мембраны. Так что же мы видим? Все эукариотические мембраны имеют бактериальную природу, как по структуре липидов, так и по многим деталям включенных в мембрану белков (как белков, образующих дыхательную цепь, так и схожих белков в ядерной мембране). Это относится к плазматической мембране клетки, митохондриальным мембранам, другим внутренним мембранным структурам, а также к двойной ядерной мембране. На самом деле, от исходной архейной мембраны у эукариот не осталось и следа, хотя все остальные признаки практически наверняка говорят о том, что исходная клетка-хозяин действительно была археем.

Такое удивительное единообразие там, где можно было бы ожидать разнобоя, заставило некоторых исследователей усомниться в водородной гипотезе, но Мартин считает, что эта кажущаяся аномалия, наоборот, сильная сторона его теории. Он предполагает, что гены, необходимые для производства бактериальных липидов, были переданы клетке-хозяину вместе с многими другими. Надо полагать, если гены сохранили функциональность, то их продукты продолжали выполнять свои обычные функции, то есть занимались производством липидов; и скорее всего так и было. Но могло быть одно отличие — клетка-хозяин могла потерять способность прицельно доставлять белки в определенные места в клетке (точная доставка белков происходит за счет «адресной» последовательности, которая различается у разных видов). Это значит, что она по-прежнему могла производить бактериальные продукты, такие как липиды, но не знала точно, что с ними делать и, в частности, куда их посылать. Липиды, конечно, нерастворимы в воде, и поэтому, если не отправить их в существующую мембрану, они просто превратятся в липидные пузырьки — шарообразные капельки с водянистым пространством внутри. Такие капельки сливаются между собой, как мыльные пузыри, превращаясь в вакуоли, трубочки или уплощенные везикулы. У первого эукариота эти везикулы могли просто сливаться прямо там, где образовались, около хромосомы, образуя при этом непрочные мешковатые мембранные структуры. Но именно так и выглядит сегодня ядерная мембрана! Это не непрерывная двойная мембранная структура, похожая на митохондрии или хлоропласты, а структура, состоящая из нескольких уплощенных везикул, которые переходят в другие мембранные системы клетки. Более того, когда современные эукариотические клетки делятся, ядерная мембрана «растворяется», позволяя разойтись хромосомам, предназначенным для дочерних клеток; а вокруг хромосом в дочерних клетках образуется новая ядерная мембрана. Это происходит за счет слияния, похожего на то, о котором говорит Мартин, а кроме того, новая мембрана, как и предсказывает теория, переходит в другие мембранные системы клетки. Таким образом, согласно Мартину, перенос генов объясняет происхождение ядерной мембраны, а также всех остальных мембранных систем эукариотических клеток. Все, что было нужно, — это некоторая заминка, пространственная путаница, приостановка процесса транспортировки липидов.

Нам нужно сделать еще один шаг: понять, каким образом стала «бактериальной» наружная мембрана клетки, иными словами, как «архейные» липиды сменились бактериальными. Так как же? Надо полагать, что если бактериальные липиды давали клетке какое-либо преимущество, например большую текучесть или способность адаптироваться к разным условиям окружающей среды, то клетка с бактериальными липидами в мембране имела бы успех. Тогда замену архейных липидов на бактериальные обеспечил бы естественный отбор, причем без всяких эволюционных новшеств, просто за счет

перетасовки имеющихся компонентов. Возможно, однако, что некоторые эукариоты произвели замену лишь частично. Интересно было бы знать, есть ли примитивные эукариотические клетки с рудиментами характерных для архей липидов в мембранах. На такую возможность указывает тот факт, что практически все эукариоты, включая грибы, растения и животных (и нас), все еще имеют гены, необходимые для производства *изопренов* — базовых углеродных строительных блоков липидов архей. Мы больше не используем их для строительства мембран, но они идут на формирование целой армии *изопреноидов*, также известных под названием терпеноиды или терпены. К ним относятся любые структуры, состоящие из связанных изопреновых единиц; вместе они образуют самое обширное семейство природных соединений, насчитывающее более 23 тысяч описанных структур. Среди них есть стероиды, витамины, гормоны, ароматические вещества, пигмент и несколько полимеров. Многие изопреноиды имеют сильный биологический эффект и активно используются в фармацевтических исследованиях; изопреноидом является, например, *Taxol* — получаемое из растений лекарство против рака. Так что мы не утратили механизмы производства архейных липидов; если уж на то пошло, мы обогатили и разнообразили их.

Если его теория справедлива, то Мартин смоделировал практически готовую эукариотическую клетку, используя простую последовательность шагов: ее ядро окружено прерывистой двойной мембраной; у нее есть внутренние мембранные структуры; у нее есть органеллы, такие как митохондрии. Ничто не мешает такой клетке утратить клеточную стенку (но, конечно, не плазматическую мембрану), поскольку ей больше не нужна периплазма для производства энергии. Поскольку она произошла от метаногена, она оборачивает свои гены в гистоны и имеет, по сути, эукариотическую систему транскрипции генов и синтеза белков. С другой стороны, этот гипотетический предок эукариотической клетки, возможно, не захватывал пищу путем фагоцитоза — его цитоскелет, унаследованный от архея или бактерии, еще не был таким же динамичным, как у подвижных простейших вроде амебы. Первые эукариоты скорее напоминали одноклеточные грибы, которые выделяют разные пищеварительные ферменты во внешнюю среду. Ряд последних генетических исследований подтверждает этот вывод, но мы не будем это обсуждать, так как слишком многое остается неясным.

Почему у митохондрии вообще остались гены?

Итак, перенос генов из митохондрий в клетку-хозяина позволяет объяснить происхождение эукариотической клетки, вообще не прибегая к эволюционным новшествам (появлению новых генов с разными функциями). Тем не менее подозрительная *легкость* переноса генов наводит на один неловкий вопрос. Почему у митохондрий вообще остались гены? Почему все они не были перенесены в ядро? От генов в митохондриях масса проблем. Во-первых, в каждой клетке находятся сотни или даже тысячи копий митохондриального генома (обычно 5–10 в каждой митохондрии). Это огромное число копий обуславливает важность митохондриальной ДНК в судебной медицине и идентификации древних останков — даже из небольшого материала почти всегда оказывается возможным выделить по крайней мере несколько митохондриальных генов. Но у этого изобилия есть и обратная сторона — при каждом делении клетки приходится копировать огромное количество вроде бы лишних генов. Хуже того, каждая митохондрия должна поддерживать свой собственный

генетический аппарат, позволяющий ей транскрибировать свои гены и строить свои белки. По бактериальным меркам (бактерии, как мы видели, поспешно избавляются от любой ненужной ДНК) существование этих дополнительных генетических станций представляется сумасбродным расточительством. Во-вторых, как мы увидим в шестой части книги, соперничество разных геномов в одной клетке может иметь потенциально разрушительные последствия. Естественный отбор может «сравить» митохондрии друг с другом или с клеткой-хозяином — не считаясь с возможными проблемами в будущем, просто ради кратковременной выгоды конкретных генов. В-третьих, хранить гены, эти уязвимые информационные системы, в непосредственной близости от митохондриальных дыхательных цепей — источника разрушительных свободных радикалов, это все равно что хранить ценную библиотеку в деревянной лачуге сумасшедшего, одержимого болезненной страстью к поджогам. Уязвимость митохондриальных генов отражена в высоком темпе их эволюции — у млекопитающих он примерно в двадцать раз выше эволюционных темпов ядерных генов.

Итак, затраты на содержание митохондриальных генов велики. Повторю свой вопрос: если перенос генов — это так просто, почему остались хоть какие-то митохондриальные гены? Первая и самая очевидная причина связана не с только с генами, сколько с продуктами их деятельности — белками, которые должны функционировать в митохондриях. Они в основном используются в клеточном дыхании и потому жизненно важны для клетки. Если перенести эти гены в ядро, то их белковые продукты придется каким-то образом транспортировать обратно в митохондрии, иначе клетка может погибнуть. Тем не менее многие белки, кодируемые ядерными генами, все же транспортируются обратно в митохондрии: они «помечены», словно биркой с адресом, короткой аминокислотной цепочкой (похожую ситуацию с липидами мы обсуждали некоторое время назад). Бирку с адресом узнают белковые комплексы митохондриальной мембраны — таможенные посты, контролирующие импорт и экспорт через мембраны. Такими бирками снабжены многие сотни предназначенных для митохондрий белков. Однако простота этой системы поднимает следующий вопрос — а почему нельзя так же пометить *все* белки, предназначенные для транспортировки в митохондрии?

Ответ из учебника гласит, что можно, просто для этого требуется время, продолжительное даже по эволюционным меркам. Прежде чем будет налажена система транспорта белка обратно в митохондрии, должно произойти несколько случайных событий с правильным исходом. Для начала ген должен быть полностью инкорпорирован в генетический аппарат ядра, то есть в ядро должен быть перенесен весь ген целиком, а не какая-то его часть, а затем он должен быть интегрирован в ядерную ДНК. После этого он должен заработать: его надо «включить» и транскрибировать, чтобы получился белок. Это не так просто, потому что гены включаются в ядерную ДНК более или менее случайно и могут устроить изрядную путаницу среди других генов, а также регуляторных последовательностей, служащих для регуляции активности генов. Дальше белок должен получить правильную бирку с адресом, а это, судя по всему, происходит случайно. Иначе он не попадет в митохондрии, а будет собран в цитоплазме, где и останется, как троянский конь, которого не удалось протащить в Трою. Получение правильной адресной бирки занимает очень много времени. Таким образом, говорят нам биологи-теоретики, митохондриальные гены постепенно исчезают. Пройдет время, возможно, несколько сотен миллионов лет, и их вообще не останется. Тот факт, что разные виды имеют разное число

митохондриальных генов, служит свидетельством медленного и случайного характера этого процесса.

Одного ядра недостаточно

И все же этот ответ звучит не слишком убедительно. *Все* виды утратили *почти* весь митохондриальный геном, но *ни один вид не утратил его целиком*. Больше сотни генов не осталось ни у кого, при том, что в начале, около двух миллиардов лет назад, их было примерно несколько тысяч, так что похоже, этот процесс почти закончился у всех видов. Утрата генов шла параллельно: разные виды утратили свои митохондриальные гены независимо друг от друга. Чтобы дать вам представление о масштабах процесса, скажу, что все виды к настоящему времени потеряли от 95 до 99,9 % митохондриальных генов. Если бы основную роль играл случай, то хотя бы несколько видов все же прошли бы путь до конца и перенесли бы все митохондриальные гены в ядро. Но таких видов нет. Во всех известных митохондриях осталось по крайней мере несколько генов. Более того, изученные на настоящий момент митохондрии разных видов сохранили один и тот же набор генов: они независимо утратили большую часть генов, но оставили одни и те же, и это опять наводит на мысль, что случай здесь ни при чем. Интересно, что то же самое справедливо для хлоропластов, которые, как мы видели, находятся в сходной ситуации: нет хлоропластов, которые утратили бы все свои гены, и при этом все хлоропласты сохранили один и тот же базовый набор. Напротив, другие родственные митохондриям органеллы, такие как гидрогеносомы и митосомы, потеряли *все* свои гены.

Для объяснения того, почему все известные митохондрии сохранили по крайней мере несколько генов, было выдвинуто несколько гипотез. Большинство из них не слишком убедительны. Например, одно время была популярна идея о том, что некоторые белки не могут быть доставлены в митохондрии, так как они, дескать, слишком большие или слишком гидрофобные. Тем не менее большинство таких белков могут вполне успешно попадать в митохондрии — допустим, у каких-то определенных видов или за счет генетической инженерии. Очевидно, что физические свойства белков не являются непреодолимым препятствием для упаковки и доставки в митохондрии. Еще одна гипотеза предполагала, что митохондриальные генетические системы содержат исключения из правил универсального генетического кода, и поэтому митохондриальные гены более не являются строго аналогичными ядерным. Даже если эти гены переместятся в ядро и будут считаны, то, согласно стандартному генетическому коду, получившийся в результате белок будет не совсем аналогичен белку, произведенному митохондриальной генетической системой, и может функционировать неправильно. Но и это не может быть полным ответом, так как у многих видов митохондриальные гены все же соответствуют универсальному генетическому коду. Никаких проблем в таких случаях не возникает, и потому нет никаких причин, по которым митохондриальные гены не могли бы переместиться в ядро, и тем не менее они упрямо остаются в митохондриях. Не найдено вариаций универсального генетического кода и в генах хлоропластов, а они, как и митохондрии, тоже всегда содержат базовый набор генов.

Как мне кажется, правильный ответ только сейчас начинает набирать популярность среди эволюционных биологов, хотя он был предложен еще в 1993 г. Джоном Алленом, в то время работавшим в Лундском университете (Швеция). Аллен утверждает, что есть много

причин, по которым все митохондриальные гены должны были переместиться в ядро, и никаких «технических» оснований, почему они должны были бы остаться в митохондриях. Поэтому, говорит он, должна быть очень веская причина *в пользу* их сохранения. Они не могли остаться случайно, они остались потому, что этому, *несмотря* на многочисленные неудобства, благоприятствовал естественный отбор. При взвешивании всех «за» и «против» возобладали «за», по крайней мере, в случае небольшого числа оставшихся генов. Но учитывая очевидность и важность доводов «против», очень странно, что мы не заметили доводы «за», так как они должны быть еще более весомыми.

Причина, говорит Аллен, заключается в самом *raison d'etre*^[44] митохондрий — дыхании. Скорость дыхания очень чувствительна к меняющимся условиям — спим мы или бодрствуем, занимаемся аэробикой или сидим в кресле, пишем книгу или гоняем мяч. Из-за этих резких изменений активности митохондрии должны определенным образом подстраивать свою деятельность на молекулярном уровне. Это слишком важное требование, чтобы поручить контроль за ним далеким от жизни генам-бюрократам где-то там в ядре. Такая внезапная смена требований характерна не только для животных, но и для растений, грибов и микробов, которые на молекулярном уровне даже более чувствительны к превратностям окружающей среды (например, изменениям температуры и концентрации кислорода). Чтобы эффективно справляться с этим резкими изменениями, говорит Аллен, митохондрии *должны* поддерживать работу генетической станции на месте, потому что окислительно-восстановительные реакции в митохондриальных мембранах должны четко регулироваться *генами* локально. Обратите внимание, что я сейчас говорю о самих генах, а не о белках, которые они кодируют; почему важны именно гены, мы поймем очень скоро. Но перед тем как обсуждать важность митохондриальных генов, давайте отметим, что необходимость локальных генетических групп быстрого реагирования объясняет не только то, почему митохондрии должны иметь собственный контингент генов, но и то (я думаю), почему бактерии не могли превратиться в более сложные эукариотические клетки за счет одного только естественного отбора.

О важности равновесия

Вспомним механизм дыхания. Электроны и протоны отщепляются от пищи и взаимодействуют с кислородом, давая нам энергию для жизни. Энергия высвобождается понемногу за счет того, что реакция разбита на последовательность маленьких шагов. Эти шаги приурочены к дыхательной цепи, по которой электроны бегут как по миниатюрному проводу. В нескольких местах высвободившаяся энергия используется для закачки протонов через мембрану, так что они накапливаются с одной стороны, как вода за дамбой водохранилища. Поток протонов из этого хранилища по особым каналам в дамбе (АТФазе) обеспечивает образование АТФ — энергетической «валюты» клетки.

Давайте немного подумаем о *скорости* дыхания. Все элементы дыхательной цепи сцеплены, как шестеренки, и скорость вращения одной контролирует скорость других. А что контролирует скорость работы всего механизма? Ее контролирует *спрос*, но давайте подумаем получше. Если электроны быстро бегут по цепи, то и протоны быстро наполняют хранилище. Полное хранилище, в свою очередь, обеспечивает высокое давление, необходимое для быстрого образования АТФ при обратном потоке протонов через специальный «главный вал» АТФазы. Теперь подумайте, что случится, если АТФ не

требуется. В главе 4 мы видели, что АТФ образуется из АДФ и фосфата, а когда она расщепляется с выделением энергии, то снова превращается в АДФ и фосфат. При низком спросе клетка не потребляет АТФ. Дыхание превращает всю АДФ и фосфат в АТФ, и точка: сырья больше нет, и АТФаза должна остановиться. Если АТФазный моторчик не работает, протоны больше не могут проходить через главный вал. Протонное хранилище наполнено до краев. В результате протоны больше не могут закачиваться в него. А без закачки протонов электроны не могут бежать по цепи. Иными словами, если спрос низок, все затормаживается и скорость дыхания замедляется до тех пор, пока спрос на АТФ снова не приведет все колеса в движение. Так что скорость дыхания по большому счету зависит от спроса.

Но так происходит, если все работает нормально и все шестеренки хорошо смазаны. Дыхание может замедлиться и по другим причинам, связанным не со спросом, а с предложением. Один такой случай мы уже обсуждали: это количество АДФ и фосфата. В норме концентрация этих веществ отражает потребление АТФ, но всегда остается возможность того, что АДФ и фосфата просто не хватает. Кроме того, под вопросом может быть количество кислорода или глюкозы. Если кислорода недостаточно (мы задыхаемся), поток электронов по цепи замедляется, потому что в конце им некуда деваться. Это похоже на ситуацию с нехваткой АДФ. А если мало глюкозы (мы мучаемся от голода)? Тогда ограничено число поступающих в цепь электронов и протонов, и поток электронов тоже замедляется.

Итак, в идеале общая скорость дыхания должна отражать спрос, то есть *потребление* АТФ, но в трудных условиях, таких как голод или нехватка кислорода, а может быть, и метаболическая нехватка сырья, скорость дыхания отражает не спрос, а предложение. Однако в обоих случаях общая скорость дыхания отражается в скорости, с которой электроны текут по дыхательной цепи. Если электроны текут быстро, быстро потребляются глюкоза и кислород, и дыхание, по определению, тоже происходит быстро. Теперь, после этого небольшого отступления, мы можем вернуться к нашей проблеме. Есть третий фактор, влияющий на скорость дыхания, и он связан не со спросом и не с предложением, а с качеством проводки, то есть с компонентами самой дыхательной цепи.

Компоненты электрон-транспортных цепей могут находиться в одном из двух состояний: окисленном (тогда у них нет электрона) или восстановленном (тогда электрон есть). Промежуточный вариант невозможен — электрон или есть, или его нет. Если переносчик уже имеет электрон, он не может получить еще один, пока не передаст имеющийся следующему переносчику в цепи. До тех пор процесс дыхания будет остановлен. И напротив, если у переносчика нет электрона, он ничего не может передать следующему в цепи, пока не получит электрон от предыдущего переносчика. Дыхание снова застынет. Это означает, что общая скорость дыхания зависит от динамического равновесия между окислением и восстановлением. В одной митохондрии находятся тысячи дыхательных цепей. Скорость дыхания будет максимальной, когда 50 % переносчиков в этих цепях будут окислены (готовы принять электроны от предыдущих переносчиков), а 50 % — восстановлены (готовы передать электроны следующим). Математически скорость дыхания будет описываться кривой нормального распределения. Дыхание происходит быстрее всего на вершине этой кривой и резко замедляется по сторонам, то есть когда переносчики более окислены или восстановлены. Точка оптимального баланса, то есть вершина кривой, называется «окислительно-восстановительным равновесием». Отклонение от него замедляет производство энергии. Как мы видели, у бактерий такая неэффективность жестоко

наказывается отбором.

Но наказание за отклонение от окислительно-восстановительного равновесия гораздо суровее, чем просто снижение эффективности. Все переносчики дыхательной цепи потенциально химически активны — они «хотят» передать электроны соседу (то есть имеют химическую склонность передавать электроны). Если дыхание идет нормально, каждый переносчик передает свои электроны следующему в цепи, так как каждый следующий переносчик «хочет» получить электрон немного сильнее, чем предшественник. Однако если следующий переносчик занят, цепь блокируется и повышается риск того, что переносчики передадут электроны «на сторону». Самый вероятный кандидат — это сам кислород, легко образующий токсичные свободные радикалы, например супероксидный радикал. О повреждениях, связанных со свободными радикалами, я писал в книге «Кислород»; здесь только замечу, что свободные радикалы без разбора повреждают все типы биологических молекул. Образование свободных радикалов в дыхательной цепи повлияло на жизнь коренным и непредсказуемым образом, в том числе сказалось на эволюции теплокровности, клеточном самоубийстве и старении. Обо всем этом пойдет речь в следующих главах, а пока давайте возьмем на заметку, что, если цепь заблокирована, вероятность утечки свободных радикалов возрастает — так вода начинает просачиваться через трещинки в сливной трубе, если та засорилась.

Итак, есть две веские причины стремиться к равновесию: поддержание высокой скорости дыхания и снижение утечки химически активных свободных радикалов. Но равновесие зависит не только от правильного соотношения электронов на входе и выходе дыхательных цепей: оно зависит также от относительного числа переносчиков в цепях, которое варьирует, так как переносчики постоянно сменяются, как и все остальное в живом организме.

Давайте поразмыслим. Что будет, если в дыхательных цепях будет мало переносчиков? Проход электронов по дыхательной цепи замедлится — так нехватка людей в цепочке, передающих ведра с водой, замедлит тушение пожара. Такой медленный перенос воды равнозначен ее нехватке: даже если пожарный пруд полон, дом сгорит. Напротив, если переносчиков в середине цепи слишком много, они будут накапливать электроны быстрее, чем передавать их дальше. Вернувшись к нашей аналогии, в начале цепочки ведра передаются быстрее, чем в конце, так что в середине возникает затор. В обоих случаях дыхание замедляется из-за отсутствия баланса между переносчиками в дыхательных цепях, а не из-за нехватки необходимых материалов. Если концентрация любого из переносчиков не соответствует требованиям дыхания, оно замедляется, и свободные радикалы вольны творить свое черное дело.

Зачем митохондриям гены

Вот теперь мы можем понять, почему митохондриям (и хлоропластам) нужен контингент собственных генов. Посмотрим на последнего переносчика дыхательной цепи — цитохромоксидазу (мы обсуждали ее в главе 4). Представим, что в клетке 100 митохондрий. У одной из них мало цитохромоксидазы. Дыхание в этой митохондрии замедляется, в дыхательных цепях возникает затор электронов, которые теперь могут покидать цепи и образовывать свободные радикалы. Митохондрия неэффективна, более того, она скоро нанесет вред сама себе. Чтобы исправить ситуацию, ей нужно больше цитохромоксидазы, и

она посылает своим генам сообщение: *Больше цитохромоксидазы!* Как такое сообщение работает? Сигналом могут быть и сами свободные радикалы: внезапное повышение их количества может менять активность генов за счет факторов транскрипции, которые вступают в действие, только если их окисляют свободные радикалы (то есть они редокс-чувствительны). Иными словами, если цитохромоксидазы не хватает, электроны утекают из цепи в виде свободных радикалов, и их внезапное появление воспринимается клеткой как сигнал, что цитохромоксидазы мало, и она реагирует соответственно [45].

Представим, что гены находятся в ядре. Когда приходит сообщение, ядро посылает приказы производить больше цитохромоксидазы. Только что отчеканенные белки отправляются в митохондрии, снабженные обычной адресной биркой, но на ней не написано, в какую именно митохондрию их нужно доставить. С точки зрения ядра все митохондрии одинаковы и находятся по одному и тому же адресу (и трудно представить, как это могло бы быть иначе, потому что популяция митохондрий постоянно обновляется). Поэтому свежая цитохромоксидаза попадает во все 100 митохондрий. Митохондрия, которой не хватало цитохромоксидазы, не получает столько, сколько ей надо. Остальные же получают слишком много и тут же посылают обратно в ядро сообщение: *Выключите производство цитохромоксидазы!* Такая ситуация с очевидностью совершенно неприемлема. Митохондрии неизбежно потеряют тогда контроль над дыханием, и свободных радикалов будет слишком много. Клетки, потерявшие контроль над дыханием, будут элиминироваться отбором. В самом крайнем случае — и это очень существенно — неспособность контролировать дыхание приведет к ограничению числа митохондрий, которые клетка может поддерживать.

Посмотрим, что будет, если гены, отвечающие за производство цитохромоксидазы, останутся в митохондриях. Сигнал «*Больше цитохромоксидазы!*» дойдет только до локального контингента генов. Они будут продуцировать цитохромоксидазу, которая тут же включится в дыхательные цепи, нормализуя поток электронов и окислительно-восстановительное равновесие. Сигнал «*Хватит! Прекратите производство цитохромоксидазы*» тоже дойдет только до локальных генов одной конкретной митохондрии. Такое быстрое локальное реагирование может происходить в любой митохондрии клетки и в принципе может быть разнонаправленным в разных митохондриях в одно и то же время. Клетка в целом сохранит контроль над скоростью дыхания и окажется в выгоде, несмотря на высокие затраты, связанные с поддержанием многочисленных генетических станций. Переместить гены в ядро было бы гораздо худшим решением.

В этом месте профессиональные биохимики, а также внимательные читатели найдут что возразить. Во второй части книги я упомянул, что дыхательные комплексы состоят из большого числа субъединиц (до 45 отдельных белков в комплексе I). Митохондриальные гены кодируют лишь некоторые субъединицы, а большинство субъединиц кодируется ядерными генами. Это означает, что дыхательные комплексы — смесь продуктов двух разных геномов. Как тогда могут доминировать митохондриальные гены? Уж конечно, все конструктивные решения должны приниматься с участием ядра? Нет, необязательно. Такое впечатление, что дыхательные комплексы собирают сами себя на основе нескольких базовых субъединиц: после того как эти базовые белки встраиваются в мембрану, они одновременно действуют как маяки и как каркас для сборки остальных субъединиц. Поэтому если митохондриальные гены кодируют эти важнейшие субъединицы, они будут контролировать число новых строящихся комплексов. По сути, митохондрии принимают инженерные решения и маркируют мембрану флажком, вокруг которого происходит самосборка ядерных

компонентов комплекса. Учитывая, что ядро одновременно обслуживает сотни митохондрий, общее число флажков в клетке в конкретный момент времени должно оставаться довольно постоянным. Менять общую скорость транскрипции в ядре, чтобы компенсировать флуктуации в отдельных митохондриях, не придется, а вот жестко контролировать скорость дыхания во всех митохондриях клетки сразу вполне получится.

Если все это так, то теория Аллена позволяет сделать конкретные предсказания относительно того, какие именно гены должны были остаться в митохондриях. Они должны кодировать в основном базовые электрон-транспортные белки дыхательной цепи, например цитохромоксидазу, — которые потом будут воткнуты в мембрану как флажок, означающий «Строить здесь!». Так и есть (см. рис. 11).

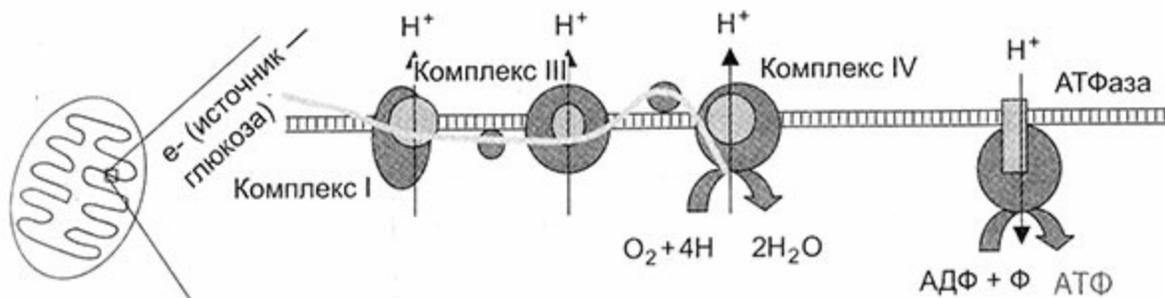


Рис. 11. Очень упрощенная схема дыхательной цепи, показывающая кодирование субъединиц. Каждый комплекс собирается на многочисленных субъединицах (в случае комплекса I их примерно 46). Некоторые из них кодируются митохондриальными генами, а некоторые — ядерными. Гипотеза Джона Аллена говорит, что митохондриальные гены нужны для локального контроля скорости дыхания, а для этого субъединицы, кодируемые митохондриальными генами, должны быть базовыми субъединицами, включенными в мембрану. Эта схема показывает, что в общем и целом это так и есть: субъединицы, кодируемые митохондриальными генами (показано серым цветом), надежно встроены в мембрану, и вокруг них происходит сборка субъединиц, кодируемых ядерными генами (показано черным цветом). Комплекс II здесь не показан. Он не закачивает протоны, и никакие его субъединицы не кодируются митохондриальными генами

Это справедливо и для хлоропластов, которые, как мы видели, находятся в сходном положении. Конечно, в митохондриях могут сохраниться и еще какие-то гены (случайно или по каким-то другим причинам), но и гены в митохондриях, и гены в хлоропластах *всегда и у всех видов* кодируют важнейшие электрон-транспортные белки, а также весь аппарат, необходимый для физического производства белков в митохондриях (например, перенос молекул РНК). В тех случаях, когда утрата генов выражена в крайней степени, всегда сохраняется только этот набор генов, ответственных за дыхание. Например, митохондрии *Plasmodium*, возбудителя малярии, сохранили только три кодирующих белка гена, и в результате им пришлось сохранить весь сложный аппарат, необходимый для производства этих белков в каждой отдельной митохондрии. Все три гена кодируют цитохромы — базовые электрон-транспортные белки дыхательной цепи, — как и предсказывала теория.

Еще одно предсказание теории Аллена тоже в общем и целом соответствует фактам. Оно заключается в том, что органеллы, которым не нужно проводить электроны, потеряют свой геном. Хороший пример — гидрогенозома некоторых анаэробных эукариот (см. часть 1). Гидрогенозомы родственны митохондриям и несомненно происходят от бактерий. Их

функция — образование водорода за счет брожения. Они не переносят электроны, и им не нужно поддерживать окислительно-восстановительное равновесие. Согласно теории Аллена, геном им не нужен, и практически во всех случаях они действительно утратили его.

Преграды на пути к сложности у бактерий

Итак, митохондриям *нужен* базовый набор генов для контроля скорости дыхания. Объясняет ли этот факт, почему бактерии не могут стать эукариотами за счет одного только естественного отбора? Я думаю, да, хотя должен подчеркнуть, что это только мое личное мнение. Бактерии примерно такого же размера, что и митохондрии, поэтому ясно, что один набор генов может контролировать дыхание на определенном участке энергетических мембран. Надо полагать, то же самое относится к бактериям, которые обзавелись обширными внутренними мембранными системами, такими как *Nitrosomonas* и *Nitrosococcus*. Они обходятся одним набором генов, так что, судя по всему, этого должно быть достаточно. Но давайте увеличим нашу бактерию и удвоим площадь внутренних мембран. Скорее всего, контроль над некоторым участком мембраны будет утрачен. Нет? Тогда удвойте площадь еще раз. И еще... Нам пришлось бы удваивать площадь внутренней мембраны *Nitrosomonas* шесть или семь раз, прежде чем он сравнился бы в этом отношении с эукариотами, и я очень сомневаюсь, что после этого он сохранял бы контроль над скоростью дыхания. Итак, контроль утрачен. Как бы нам его вернуть?

Можно было бы копировать часть генов и поручить им регуляцию дополнительных мембран — но как выбрать правильные гены? По-моему, это невозможно без доли предвидения (понимания того, какие гены надо выбрать), а эволюция даром предвидения не обладает. Чтобы дать такое поручение, пришлось бы создать копию всего генома, а потом постепенно «отпиливать» от одного из двух геномов лишние гены (что, собственно, и произошло в митохондриях). Но как узнать, от какого генома нужно отпилить лишнее? Для осуществления генетического контроля должны быть активны оба. Тем временем, однако, мы имеем бактерию с двумя активными геномами, каждый из которых находится под сильным давлением отбора, направленным на утрату лишних генов. Скорее всего, оба генома потеряют некоторое количество генов, но затем эти два непохожих генома начнут конкурировать между собой, что может привести к разрушению клетки (подробнее об этом в шестой части), а вовсе не к повышению ее устойчивости.

Конкуренцию геномов можно было бы смягчить, разграничив их сферы влияния. Эукариоты решили эту проблему, запечатав митохондриальные геномы двойной мембраной. Однако у бактерий это невозможно. Если запечатать запасной набор генов, будет невозможно транспортировать пищу внутрь и АТФ наружу. Заметим, что у бактерий нет экспортеров АТФ. Экспорт энергии конкурентам во внешнюю среду был бы самоубийственной поведенческой чертой. Экспортеры АТФ, как и все семейство из 150 митохондриальных транспортных белков, к которому они относятся, — изобретение эукариот. Мы знаем это, потому что генные последовательности экспортеров АТФ бесспорно родственны у растений, животных и грибов, но подобных бактериальных генов нет. Это означает, что экспортеры АТФ возникли у последнего общего предка всех эукариот — до расхождения основных групп, но после образования химерной предковой эукариотической клетки.

У эукариот было время выработать такие тонкости, потому что отношения между двумя партнерами были стабильны в эволюционном масштабе. Они сосуществовали в мире и

гармонии, ни в чем не нуждаясь. И было достаточно времени и возможностей для эволюционных изменений. Такая устойчивость возможна только потому, что у этой ассоциации нашлись и другие преимущества. Если водородная гипотеза верна, изначальным преимуществом была взаимная химическая зависимость двух радикально отличающихся клеток, за долгое время существования которой успели возникнуть экспортеры АТФ. В случае бактерий такой стабильности не было. Удвоение набора генов и запечатывание одной из копий в ограниченном мембраной пространстве не сулило никаких промежуточных преимуществ, наоборот, это только выкачивало бы энергию. Несомненно, естественный отбор быстро элиминировал бы эту особенность. С какой стороны ни посмотри, отбор почти всегда выбрасывает за борт громоздкие дополнительные гены, ответственные за контроль над дыханием на большой площади бактериальных мембран. Самое стабильное состояние — это маленькая клетка, которая дышит через наружную клеточную мембрану. Такая клетка почти наверняка будет в выигрыше по сравнению с большими и неэффективными клетками, к тому же склонными к образованию свободных радикалов.

Итак, мы наконец-то можем в полной мере осознать, как много преград стоит на пути к усложнению и увеличению размера бактерий. Бактерии должны размножаться как можно быстрее, а скорость размножения ограничена, по крайней мере отчасти, скоростью производства АТФ, которое происходит путем закачки протонов через внешнюю мембрану. С увеличением размера энергетическая эффективность бактерий падает. Один этот факт не дает бактериям стать хищниками, ведь для фагоцитоза нужно сочетание большого размера с большими энергетическими возможностями. У некоторых бактерий появились сложные внутренние мембранные системы, но они все равно менее обширны, чем митохондриальные мембраны эукариотической клетки, ведь бактерии, не имеющие дополнительных генетических станций, не могут контролировать скорость дыхания на большой площади. Учитывая сильное давление отбора, направленного на быстрое размножение и эффективное производство энергии, любые промежуточные этапы на пути к появлению таких генетических станций тут же элиминировались бы отбором. Долгосрочные условия, необходимые для масштабного контроля за дыханием, могли возникнуть только на основе устойчивого эндосимбиоза.

Могло ли все случиться иначе где-нибудь в бесконечной Вселенной? Может быть, и да, но я думаю, нет. Естественный отбор — вероятностный процесс, и давление сходных факторов, скорее всего, приведет к сходным результатам. Именно поэтому так часты случаи конвергенции, например появление глаз или крыльев у неродственных групп. За 4000 миллионов лет эволюции ни одна бактерия не смогла стать эукариотом за счет одного лишь естественного отбора и ни одна митохондрия не смогла утратить все свои гены, оставшись при этом митохондрией. Сомневаюсь, что это могло бы случиться и где бы то ни было за пределами Земли.

А как насчет первого эукариота — плода союза двух разных клеток? В первой части мы видели, что эукариотическая клетка возникла лишь однажды в результате крайне маловероятной последовательности шагов. Может быть, она могла бы повториться, но, на мой взгляд, из законов физики совершенно не вытекает неизбежность усложнения. На пути физики стоит, преграждая путь, история. Самое мягкое, что мы можем сказать о возникновении многоклеточной сложности, — это то, что оно было маловероятным событием, а без некоторого уровня сложности невозможен интеллект. Тем не менее, как только были сброшены оковы, державшие бактерии в простоте, рождение большой сложной

клетки — первого эукариота — ознаменовало начало дороги, которая почти неизбежно привела эукариот к высочайшим достижениям биоинженерии, которые мы видим вокруг себя и включающих нас самих. Эта дорога была завязана на митохондриях не меньше, чем само возникновение эукариотической клетки, потому что именно они сделали увеличение размеров и усложнение организации не только возможными, но и вероятными.

Часть 4

Сила степенной зависимости

Размеры тела и лестница восходящей сложности

Заложено ли в природе жизни ее усложнение? Может быть, гены и не подталкивают жизнь вверх по лестнице восходящей сложности, но есть одна сила за пределами возможностей генов. Размер и сложность обычно связаны, так как увеличение размеров тела требует большей генетической и анатомической сложности. Ноу большего размера есть одно непосредственное преимущество: чем больше у организма митохондрий, тем больше у него энергии и выше метаболическая эффективность. Возможно, на митохондриях лежит ответственность за две революции: увеличение количества ДНК и генов в эукариотических клетках, подтолкнувшее их к усложнению, и возникновение теплокровных животных.



В тесноте, да не в обиде: число митохондрий диктует эволюцию размера и сложности

Размер оказывает доминирующее влияние на наше восприятие биологических объектов. Нас в основном привлекают крупные формы жизни — растения, животные и грибы, которые можно разглядеть невооруженным взглядом. Интерес к бактериям или вирусам, как правило, связан с их значением для человека и нередко проистекает из нездорового любопытства, желания пощекотать себе нервы. Понятно, что бактерии, вызывающие некроз, от которого

человек за считанные дни может остаться без руки или ноги, привлекают больше внимания, чем микроскопический планктон, оказывающий такое серьезное влияние на климат и атмосферу нашей планеты. Учебники по микробиологии уделяют патогенам непропорционально много страниц, притом что патогенна лишь небольшая часть микробов. Прочесывая космос в поисках жизни, мы на самом деле хотим найти внеземной разум и надеемся встретить настоящих пришельцев с извивающимися щупальцами, а не какие-то там микроскопические бактерии. В предыдущих главах мы рассмотрели происхождение биологической сложности, а именно попытались понять, как бактерии дали начало нашим отдаленным предкам, первым эукариотам, морфологически сложным клеткам с ядром и органеллами. Я утверждал, что механизм производства клетками энергии обусловил необходимость симбиоза для эволюции сложности: скорее всего, эукариотические клетки не могли бы возникнуть за счет одного только естественного отбора. Этот скачок стал возможен за счет переноса производства энергии во внутриклеточные органеллы — митохондрии. Симбиоз — обычное явление среди эукариотических клеток, а эндосимбиоз у бактерий встречается редко. Такое впечатление, что бактериальный эндосимбиоз породил сложную эукариотическую клетку только один раз, и, возможно, для этого понадобилась почти невероятная последовательность событий, описанная в части 1.

Однако с появлением первых эукариот мы уже можем совершенно оправданно говорить о лестнице восходящей сложности. Эволюционное восхождение от одноклеточных к людям головокружительно (даже если мы склонны переоценивать сложность нашей собственной организации). Но возникает глобальный вопрос: а что привело к увеличению размеров и усложнению эукариот? Во времена Дарвина был популярен ответ, позволявший многим биологам примирить эволюцию и религию. Он гласил, что усложнение внутренне присуще жизни. Утверждали, что эволюция приводит к усложнению так же, как эмбрион развивается во взрослый организм, а именно следуя предписанным Богом правилам, с каждым шагом приближающим его к небесам. К этой философии восходят многие наши слова и выражения, такие как «высшие организмы» и «возвышение человека», и они все еще в ходу, несмотря на предостережения эволюционистов, начиная с самого Дарвина. Среди них есть сильные поэтические метафоры, но именно они могут очень сильно ввести в заблуждение. Вспомним, что другая яркая метафора — электроны, вращающиеся вокруг атомного ядра, как планеты вокруг Солнца, — долгое время отвлекала от поразительных загадок квантовой механики. Уподобление эволюции эмбриональному развитию затемняет тот факт, что эволюция не обладает даром предвидения. Она в принципе не может действовать по программе, а развитие эмбриона обязательно программируется генами. Сложность не могла возникнуть с целью приближения к Богу, она возникала как непосредственная реакция на непосредственное преимущество.

Если возникновение сложности не было запрограммировано, значит ли это, что она возникла случайно? Или же это было неизбежным следствием действия естественного отбора? Именно то, что бактерии не выказывают ни малейшей склонности к (морфологическому) усложнению, свидетельствует о том, что естественный отбор не всегда способствует усложнению. Если уж на то пошло, он нередко способствует упрощению. С другой стороны, мы видели, что усложнению бактерий мешают проблемы с дыханием, а у эукариот этих проблем нет. Так может быть, эукариоты усложнились просто потому, что имели такую возможность? Стивен Джей Гулд однажды сравнил усложнение с блужданиями пьяницы (возможно, желая отмежеваться от высоких религиозных коннотаций). Если с

одной стороны тротуара ему преграждает путь стена, то, скорее всего, он в конце концов окажется в канаве, ведь больше идти некуда. Когда речь идет о сложности, метафорической стеной является базовый уровень жизни. Нельзя быть проще бактерий (по крайней мере, независимому организму), поэтому блуждания жизни могут вести только к ее усложнению. Согласно еще одной схожей гипотезе, усложнение жизни было связано с тем, что эволюционный успех в основном поджидал организмы в новых экологических нишах (так называемая теория видов-пионеров). А если принять во внимание, что самые простые ниши были уже заняты бактериями, жизнь могла эволюционировать только в направлении большей сложности.

Эти две теории предполагают, что у сложности нет никаких внутренне присущих преимуществ. Иными словами, никакие определенные признаки эукариот не способствовали ее возникновению. Усложнение было просто реакцией на открывавшиеся возможности окружающей среды. Я ни секунды не сомневаюсь в том, что эти теории хорошо объясняют определенные эволюционные тенденции, но мне трудно поверить, что величественное здание сложной жизни на Земле было построено за счет, по сути дела, эволюционного дрейфа. У дрейфа нет направления, а я не могу избавиться от ощущения, что в эволюции эукариот была заложена некая направленность. Пусть «великая цепь бытия» иллюзорна, но этой иллюзии нельзя отказать в убедительности, не зря ведь она владела умами 2000 лет (начиная с Древней Греции). Траектория в направлении усложнения очевидна, и мы не можем оставить ее без объяснения, как мы не можем и сбросить со счетов эволюцию «цели» в биологии (сердце как насос и т. д.). Неужели в процессе случайной прогулки с постоянными остановками в свободных экологических нишах могло возникнуть даже что-то *похожее* на лестницу восходящей сложности? Искажая аналогию Стивена Джея Гулда, спрошу: как столь многие пьяницы смогли перейти дорогу, не свалившись в канаву?

Один из возможных ответов — это половой процесс. Он присущ эукариотам, но не встречается у бактерий. Связь между полом и сложностью убедительно показывает Марк Ридли в книге *Mendel's Demon* («Демон Менделя»). Бесполое размножение, говорит Ридли, плохо справляется с возникающими при копировании ошибками, а также с вредными мутациями. Чем больше геном, тем выше вероятность катастрофической ошибки. Рекомбинация генов при половом размножении может снизить риск такой ошибки и таким образом повысить число генов, которые организм может накопить до наступления мутационного краха (хотя это предположение не было доказано). Понятно, однако, что чем больше генов накопил организм, тем выше его потенциальная сложность, поэтому появление полового процесса у эукариот могло также открыть ворота сложности. В этих доводах, несомненно, есть здоровое зерно, однако идея о том, что ключи от ворот сложности хранятся у полового процесса, наталкивается на ряд проблем, и сам Ридли это признает. В частности, число генов у бактерий гораздо меньше теоретического «бесполого» уровня. (При этом бактерии полагаются не только на бесполое размножение; восстановить генетическую целостность помогает им, например, горизонтальный перенос генов.) Ридли признает, что имеющиеся данные можно толковать двояко и что лимит числа генов при бесполом размножении может попадать в промежуток между плодовыми мушками и людьми. Если это так, то вряд ли ворота сложности открыло появление пола. Привратником был кто-то другой.

Я тоже считаю, что у эукариот есть внутренне присущая тенденция к увеличению размеров и усложнению, но, по-моему, причина связана не с полом, а с энергией. Движущей силой стремительного роста разнообразия и сложности эукариот могла быть эффективность

энергетического метаболизма. Энергетическая эффективность во всех эукариотических клетках подчиняется одним и тем же принципам, подталкивая к эволюционному увеличению размера как у одноклеточных, так и у многоклеточных организмов, будь то растения, животные или грибы. Эволюция эукариот не была ни неторопливой прогулкой по свободным нишам, ни маршем под барабанную дробь полового процесса; ее траектория объясняется внутренне присущей склонностью к увеличению размера. За полученное преимущество организмы тут уже получали бонус в виде экономии энергии. С увеличением размера животных уровень их метаболизма падает, снижая расходы на жизнь.

Я сейчас фактически объединяю два разных понятия — размер и сложность. Даже если большой размер выгоден из-за снижения затрат на жизнь, действительно ли есть связь между размером и сложностью? Дать определение сложности нелегко, а избежать при этом предвзятости еще труднее. Мы склонны думать о сложности, связанной с интеллектом, поведением, эмоциями, языком и т. д., забывая, например, о сложных жизненных циклах насекомых. Я не одинок в таком подходе. Думаю, что большинство людей скажут, что дерево сложнее травинки, хотя с точки зрения организации фотосинтеза травы, возможно, более продвинуты. Мы считаем, что многоклеточные организмы сложнее бактерий, хотя с биохимической точки зрения бактерии (как группа) гораздо сложнее эукариот. Мы склонны даже в палеонтологической летописи видеть закономерность, известную как правило Коупа, свидетельствующую о существовании эволюционной тенденции к увеличению размера (и, надо полагать, сложности). Долгое время никому и в голову не приходило оспаривать это правило, но несколько систематических исследований 1990-х гг. говорят о том, что оно, скорее всего, иллюзорно. Тенденция к уменьшению размера встречается в палеонтологической летописи ничуть не реже, просто мы, будучи сами большими, зачарованы большими созданиями и не обращаем внимания на всякую мелюзгу.

Так путаем ли мы размер со сложностью, или более крупные организмы действительно более сложны? Любое приращение размера приносит с собой новые хлопоты, и многие из них связаны с соотношением площади поверхности к объему, которое мы обсуждали в предыдущей главе. Некоторые из возникающих при этом проблем осветил великий математический генетик Джон Б. С. Холдейн в очаровательном эссе «О целесообразности размера» (1927 г.). Холдейн приводит пример — микроскопического червя с гладкими покровами, через которые проникает достаточное количество кислорода, прямым кишечником, поверхность которого достаточна для всасывания пищи, и примитивной почкой для выделения. Десятикратное увеличение этого червя во всех направлениях привело бы к увеличению массы его тела в тысячу (10^3) раз. Если при этом все клетки сохраняют прежний уровень метаболизма, то гигантскому червю понадобится в тысячу раз больше кислорода и пищи, а выделять он будет в тысячу раз больше продуктов обмена. Проблема в том, что если форма его тела не изменится, то площадь поверхности, а его поверхности — это двухмерная плоскость, увеличится в 100 (10^2) раз. Чтобы удовлетворить возросшие требования, каждый квадратный миллиметр кишки или покровов должен будет ежеминутно поглощать в 10 раз больше пищи или кислорода, а почке придется выделять в 10 раз больше продуктов обмена.

При достижении определенного предела увеличение размера становится возможным только за счет формирования специфических адаптаций. Например, специализированные жабры или легкие увеличивают площадь поглощающей кислород поверхности (площадь поверхности легких человека составляет 100 м^2), а складчатость увеличивает всасывающую поверхность кишки. Все эти усовершенствования требуют большей морфологической

сложности, а также поддерживающей ее генетической сложности. Соответственно, у более крупных организмов, как правило, больше типов специализированных клеток (у людей их до 200, в зависимости от того, что мы считаем типом клеток) и больше генов. Холдейн утверждает, что высокоорганизованные животные больше низкоорганизованных не потому, что они сложнее, — они сложнее, потому что больше. Чуть ниже он пишет: «Сравнительная анатомия есть не что иное, как история борьбы за увеличение поверхности в соответствии с объемом»^[46].

Большой размер имеет и другие минусы (как будто мало нам чисто геометрических проблем). Большие животные пытаются летать, рыть норы, пробираться через густые заросли и ходить по топким болотам. Если большое животное упадет, это может плохо кончиться, так как сопротивление воздуха во время падения пропорционально площади поверхности. «Можно уронить мышь в угольную шахту глубиной в 1000 ярдов: достигнув дна, мышь, отделавшись легким сотрясением, убежит, — пишет Холдейн. — Человек, упавший с такой высоты, погибнет, а лошадь превратится в лепешку». (Интересно, кстати, откуда он знал про лошадь?) У гигантов жизнь не сахар, так зачем же расти? Холдейн снова предлагает несколько вполне разумных ответов: большой размер дает силу, которая помогает в борьбе за партнера или в битве между хищником и жертвой; большой размер может оптимизировать функцию органов, например глаз, построенных из сенсорных клеток фиксированного размера (поэтому если клеток больше, то глаза тоже больше и лучше видят); большой размер смягчает трудности, связанные с преодолением поверхностного натяжения воды (затянутые силой поверхностного натяжения, насекомые погибают; чтобы избежать этого, им часто приходится пить через хоботок); большой размер лучше сохраняет тепло (кстати, и воду тоже), вот почему мелкие млекопитающие и птицы редко встречаются в полярных районах.

Эти ответы многое объясняют, но видно, что они отражают предвзятую точку зрения млекопитающего. Ни один из них даже близко не подходит к объяснению того, почему такие большие животные, как млекопитающие, вообще возникли. Меня интересует не то, адаптированы ли большие млекопитающие лучше, чем маленькие, а то, почему маленькие клетки дали начало большим клеткам, затем большим организмам и, наконец, высокодинамичным созданиям вроде нас с вами; по сути дела, меня интересует, почему возникло почти все, что мы видим. Если для увеличения размера нужна большая сложность, за которую нужно тут же расплачиваться новыми генами, улучшением организации, энергетическими затратами, то было ли какое-то *непосредственное преимущество*, благодаря которому расходы на новую дорогостоящую организацию окупились бы немедленно? В части 4 мы попробуем выяснить, могла ли степенная зависимость, определяющая пропорциональные изменения размера, лежать в основе тенденции к усложнению, характерной для эукариот и недоступной бактериям.

9. Степенная зависимость в биологии

Говорят, что в Лондоне между любым человеком и крысой расстояние меньше двух метров. Хозяева ночи, днем крысы дремлют в подвалах или сточных трубах. Если вы читаете эту книгу перед сном, то, может быть, они как раз проснулись и устроили возню в кухне (не волнуйтесь, я имею в виду кухню соседнего дома). Возможно, какие-то особи уже тихо разлагаются где-нибудь на помойке, так как дольше трех лет крысы обычно не живут. Крысы, некогда страшные вестники бубонной чумы, до сих пор символизируют мерзость запустения. Тем не менее мы перед ними в неоплатном долгу. Лабораторные крысы, чистые и опрятные родичи обитателей помоек, помогли нам переписать учебники по медицине, послужив объектами для изучения человеческих болезней и (фигурально выражаясь) подопытными кроликами при тестировании многих новых способов лечения. Крысы прекрасно подходят на роль подопытных животных потому, что во многих отношениях похожи на нас. Они тоже млекопитающие, у них есть те же органы, что и у нас, они расположены сходным образом и имеют схожие основные функции. Кроме того, крысы в некотором отношении имеют человеческие «чувства и чувствительность», например, проявляют живое любопытство к происходящему вокруг. В старости крысы страдают от «человеческих» болезней, таких как рак, атеросклероз, диабет, катаракта и другие, но исследователям не нужно ждать семьдесят лет, чтобы проверить действенность какого-нибудь лекарства, а достаточно подождать пару лет. Как и мы, крысы от скуки начинают переедать, а потом страдают ожирением. Всякий, кто держал дома крысу, знает, как важно оградить питомца от перекорма и безделья. Лакомство лучше спрятать, пускай ищет сам.

Мы так близки к крысам (во всех смыслах), что вы, возможно, удивитесь, узнав, насколько быстрее работают все их органы. Сердце, легкие, печень, почки, кишечник работают у крыс в среднем в *семь* раз интенсивнее, чем у нас (но к скелетным мышцам это не относится). Сейчас я объясню, что имею в виду. Представьте, что современный Шейлок получил-таки если не фунт, то грамм плоти крысы, а также грамм человеческой плоти. Скажем, это были кусочки печени. Оба кусочка содержат примерно одинаковое число клеток, а клетки печени у крыс и людей имеют одинаковый размер. Если мы сможем некоторое время поддерживать ткань в живом состоянии, измеряя при этом ее активность, мы увидим, что грамм печени крысы за минуту потребляет в семь раз больше кислорода и питательных веществ, чем такой же кусочек человеческой печени, хотя под микроскопом они выглядят совершенно одинаково. Хочу подчеркнуть, что это чисто эмпирический факт. *Почему* это так, мы обсудим в этой главе.

Причины столь существенной разницы в уровне метаболизма не вполне ясны, но последствия очень важны. Поскольку клетки крысы и клетки человека имеют примерно одинаковый размер, отдельная клетка крысы должна работать в семь раз интенсивнее (вспомним гипотетического червя Холдейна, страдающего от геометрических ограничений). Это относится ко всем биологическим аспектам существования организма: каждая клетка должна в семь раз быстрее копировать гены, синтезировать в семь раз больше белков, выкачивать из клеток в семь раз больше солей, очищать организм от семикратного количества токсинов и т. д. Чтобы поддерживать такую высокую скорость обмена веществ, крысы должны есть в семь раз больше пищи, чем люди, в пересчете на размер. А мы еще говорим про волчий аппетит! Даже с крысиным аппетитом мы заказывали бы не обычный

стейк, а полуторакилограммовый. Эти базовые математические выкладки не имеют отношения к генам (по крайней мере, они не имеют к ним непосредственного отношения), но отчасти объясняют, почему крысы живут три года, а нам отведены «дней лет наших — семьдесят лет» [47].

Крысы и люди — точки на удивительной кривой, соединяющей землероек, одних из самых мелких млекопитающих, с самыми большими — слонами и синими китами (см. рис. 12).

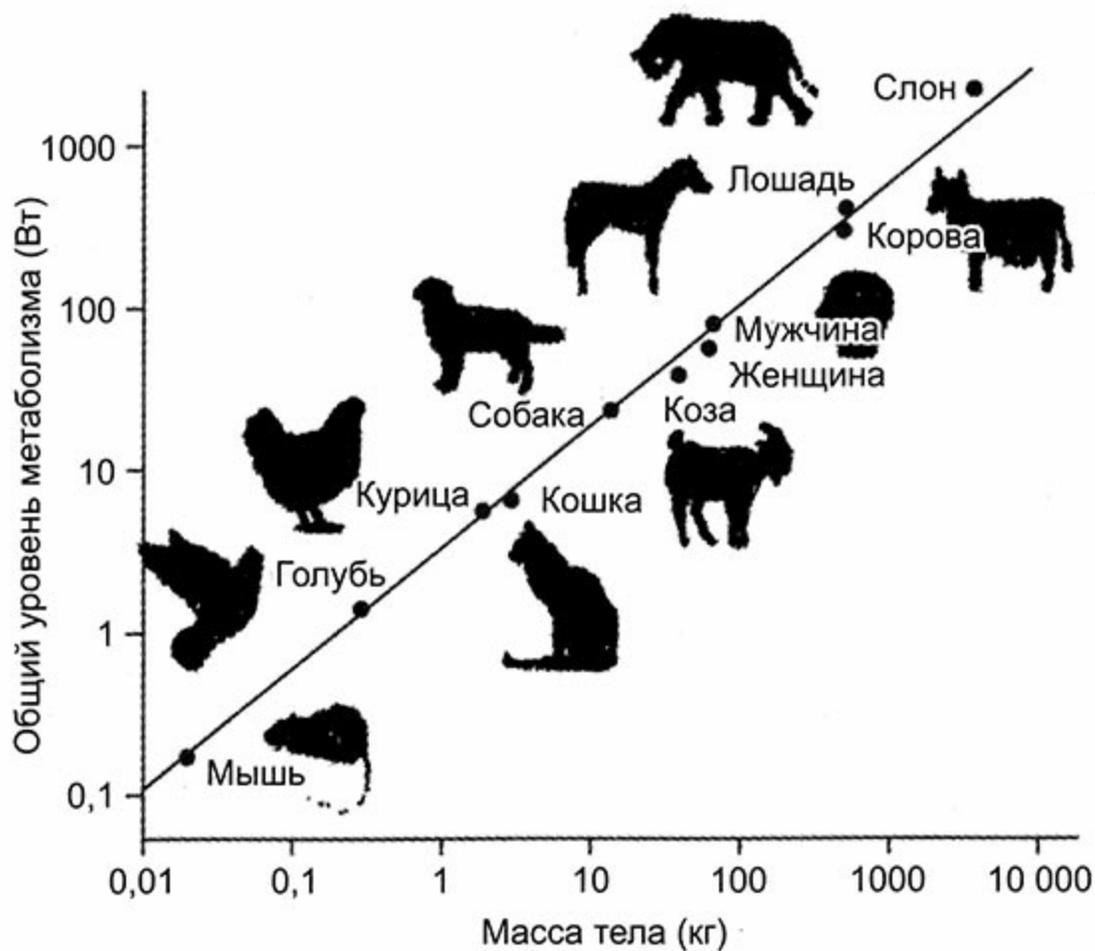


Рис. 12. График зависимости уровня метаболизма в состоянии покоя от массы тела у млекопитающих разного размера, от мыши до слона. Наклон прямой на графике с логарифмическим масштабом на обеих осях составляет $\frac{3}{4}$ (0,75), то есть при подъеме на три деления по вертикальной оси она проходит четыре деления по горизонтальной оси. Этот наклон и соответствует показателю степени $\frac{3}{4}$. Уровень метаболизма изменяется пропорционально массе в степени $\frac{3}{4}$ ($m^{\frac{3}{4}}$)

Никто не спорит, что большие животные потребляют больше пищи и кислорода, чем маленькие. Однако при удвоении массы тела потребление кислорода, против ожидания, не возрастает вдвое. С удвоением массы удваивается и общее число клеток. Если каждой клетке нужно одинаковое количество энергии для жизни, то удвоение массы должно удваивать и количество необходимой пищи и кислорода. Это предполагает точную эквивалентность: при увеличении массы тела уровень метаболизма должен повышаться прямо пропорционально. Тем не менее это не так. С увеличением размеров тела животных клеткам их тела нужно *меньше* питательных веществ для жизни. Большие животные имеют более низкий уровень метаболизма, чем можно было бы ожидать. Приращение массы отзывается чуть меньшим

приращением уровня метаболизма. Мы уже рассмотрели семикратную разницу между крысой и человеком. Чем больше животное, тем меньше пищи на грамм собственного веса ему нужно. Возьмем, скажем, слона и мышь: если мы выясним, сколько пищи нужно для поддержания жизнедеятельности каждой клетки (или на грамм массы), то окажется, что слону ежеминутно нужно в 20 раз меньше пищи и кислорода, чем мыши. Если посмотреть с другой стороны, гора мышей размером со слона будет потреблять в 20 раз больше пищи и кислорода в минуту, чем сам слон. Ясно, что быть слоном экономически выгодно, но объясняет ли эта выгода эволюционную тенденцию к увеличению размера и усложнению?

Уровень метаболизма определяется через потребление кислорода и питательных веществ. Если уровень метаболизма падает, каждая клетка потребляет меньше пищи и кислорода. И если все клетки тела потребляют меньше кислорода, то частота дыхания, частота сердцебиения и т. д. могут позволить себе замедлиться. Вот почему сердце слона бьется так медленно по сравнению с трепетанием мышинного сердца: отдельным клеткам слона нужно меньше пищи и кислорода, поэтому сердцу слона не нужно биться так быстро, чтобы обеспечить всем этим клетки (что, правда, предполагает одинаковое соотношение размеров сердца и общего размера тела у мыши и слона). Еще одно неожиданное следствие — замедление старения. Мыши живут 2–3 года, а слоны около 60 лет, хотя их сердца делают за всю жизнь сходное число ударов, а клетки тела потребляют примерно одинаковое количество кислорода и пищи (слон за 60 лет, а мышь за три года). Такое впечатление, что клетки могут сжигать строго определенное количество энергии, но слон «выжигает» свою долю медленнее, чем мышь. Очевидно, это связано с тем, что слон больше. Эта закономерность глубинным образом сказывается на экологии и эволюции. Размер животных влияет на плотность популяций, расстояние, которое они способны покрыть за день, число потомков, репродуктивный возраст, скорость смены поколений в популяции и темпы эволюционного процесса, например видообразования. Подобные показатели можно предсказать с поразительной точностью, зная всего лишь уровень метаболизма отдельных животных.

Более века биологи, физики и математики ломали голову над тем, почему уровень метаболизма варьирует в зависимости от размера. Первым, кто подошел к проблеме систематически, был немецкий физиолог Макс Рубнер. В 1883 г. он составил графики уровня метаболизма семи собак, масса которых варьировала от 3,2 до 31,2 кг. Нанесенные на график данные образуют плавную кривую. Если использовать логарифмическую шкалу по обеим осям, то точки хорошо ложатся на прямую линию. График в логарифмическом масштабе удобен по разным причинам, но в основном потому, что на нем четко виден множитель: вместо того, чтобы пошагово добавлять значения на фиксированном расстоянии на оси ($10 + 10 + 10$ и т. д.), график в логарифмическом масштабе умножает их ($10 \times 10 \times 10$ и т. д.). Это позволяет увидеть, сколько умножений одного параметра соответствуют умножениям другого. Давайте рассмотрим простой куб. Если мы нанесем логарифм площади поверхности на одну ось и логарифм объема на другую, мы получим график того, как они будут меняться относительно друг друга при увеличении размера куба. На каждое десятикратное увеличение ширины куба мы получаем стократное увеличение его площади поверхности и тысячекратное увеличение объема. Если мы используем график с логарифмическим масштабом на обеих осях, тысячекратное увеличение площади поверхности соответствует двум шагам, а увеличение объема — трем. Это определяет угол наклона прямой. В случае куба угол наклона равен $\frac{2}{3}$, или 0,67, — каждым двум шагам

увеличения площади поверхности соответствуют три шага увеличения объема. Угол наклона соединяющей точки прямой — это показатель степени, которая обычно записывается в виде надстрочного знака после числа, к которому относится; в данном случае показатель степени записывается как $\frac{2}{3}$. По определению показатель степени указывает, сколько раз число должно быть умножено на себя (так, $2^2 = 2 \times 2$, а $2^4 = 2 \times 2 \times 2 \times 2$). Однако когда мы имеем дело с *дробными* показателями степени, такими как $\frac{2}{3}$, гораздо проще рассматривать ситуацию с точки зрения наклона прямой на графике с логарифмическим масштабом на обеих осях. Если показатель степени равен 1, это означает, что каждый шаг по одной оси соответствует такому же шагу по другой: два параметра прямо пропорциональны. Если показатель степени равен $\frac{1}{4}$, это означает, что каждый шаг по одной оси соответствует четырем шагам по другой: отношение постоянно, но не прямо пропорционально.

Вернемся к Макс Рубнеру. Нанеся на одну ось логарифм уровня метаболизма, а на другую — логарифм массы, Рубнер открыл, что уровень метаболизма пропорционален массе тела в степени $\frac{2}{3}$. Иными словами, с повышением логарифма уровня метаболизма на два шага логарифм массы повышался на три шага. Это, как вы уже догадались, то же самое отношение, что и соотношение площади поверхности и объема куба. Рубнер, изучавший собак, объяснил это соотношение с точки зрения потери тепла. Количество тепла, выделяющегося в процессе обмена веществ, зависит от числа клеток, а скорость теплоотдачи в окружающую среду зависит от площади поверхности (так, количество тепла, излучаемого батареей, зависит от площади ее поверхности). С увеличением размера масса растет быстрее, чем площадь поверхности. Если все клетки будут отдавать тепло с одинаковой скоростью, общий уровень теплопродукции будет расти с ростом массы тела, а вот *теплоотдача* будет зависеть от площади поверхности. Более крупные животные будут сохранять больше тепла. К примеру, слон просто бы расплавился, если бы его клетки производили тепло с той же скоростью, что клетки мышцы. Получается, смысл высокого уровня метаболизма — это сохранение тепла, а большие животные сохраняют тепло лучше маленьких, и слону не так уж нужен высокий уровень метаболизма: достаточно, чтобы температура тела была постоянной и составляла примерно 37 °С. Итак, по мере того как животные увеличиваются в размерах, уровень их метаболизма замедляется в число раз, равное соотношению площади поверхности к массе тела.

Рубнер, конечно, имел дело только с одним видом животных, хотя разные породы собак сильно отличаются по размеру и внешнему виду. Полвека спустя Макс Клайбер — швейцарский физиолог, позже работавший в США, — составил график зависимости логарифма уровня метаболизма от логарифма массы у разных видов и получил свою знаменитую кривую от мышей до слонов. К всеобщему, а также его собственному удивлению, показатель степени составил не $\frac{2}{3}$, а $\frac{3}{4}$ (0,75; или, если совсем точно, 0,73; рис. 12). Иными словами, с повышением логарифма уровня метаболизма на три шага логарифм массы повышался на четыре. К подобному выводу пришли и другие исследователи, в частности американец Сэмьюэл Броди. Еще более неожиданным было то, что показатель степени 0,75 характеризовал не только млекопитающих. На этой кривой прекрасно разместились птицы, рептилии, рыбы, насекомые, деревья и даже одноклеточные организмы: зависимость уровня метаболизма от массы тела в степени $\frac{3}{4}$ ($m^{3/4}$) действительно для всех организмов в пределах 21 порядка величины! Пропорционально показателю степени, основанному на кратных одной четверти величинах (например, $\frac{1}{4}$ или $\frac{3}{4}$), изменяются и многие другие признаки, например частота пульса, диаметр аорты, диаметр стволов деревьев и продолжительность

жизни. «Метаболический закон трех четвертей», или «закон Клайбера», вошел практически во все учебники биологии, хотя некоторые исследователи (в частности, Альфред Хойзнер из Калифорнийского университета в Дэвисе) оспаривают его универсальность. Закон Клайбера часто называют одним из немногих универсальных биологических законов^[48].

Почему уровень метаболизма изменяется пропорционально массе в степени $\frac{1}{4}$ оставалось загадкой почти полвека; на самом деле, ответ забрезжил только в последнее время. Один аспект загадки был очевиден. Показатель степени $\frac{2}{3}$, связывающий уровень метаболизма с соотношением площади поверхности к объему, поддавался какому-то объяснению в случае теплокровных животных (млекопитающих и птиц), но было совершенно непонятно, почему он приложим к холоднокровным животным, например рептилиям и насекомым. Они не производят тепло внутри тела (или, по крайней мере, производят очень мало), и баланс теплопродукции и теплоотдачи вряд ли мог иметь решающее значение. С этой точки зрения хоть три четверти, хоть две трети — один черт. Обосновать закон трех четвертей пытались многие, но ни одно объяснение не выглядело убедительным.

Затем физик Джеффри Вест из Лос-Аламосской национальной лаборатории (США) объединил усилия с экологами Джеймсом Брауном и Брайеном Энkvистом из Университета штата Нью-Мексико в Альбукерке (в рамках Института Санта-Фе, содействующего междисциплинарным исследованиям сложных систем). Они предложили радикально новое объяснение, основанное на фрактальной геометрии разветвленных распределительных сетей, таких как система кровообращения млекопитающих, трахейная система насекомых и сосудистая система растений. Их насыщенная математикой модель была опубликована в журнале *Science* в 1997 г., и если математическая составляющая была доступна лишь избранным, выводы этого исследования вскоре овладели многими умами.

Фрактальное древо жизни

Фракталы (от лат. *fractus* — сломанный) — это геометрические формы, которые выглядят одинаково при любом масштабировании. Если разбить фрактал на составляющие части, они будут более или менее одинаковы, потому что, как сформулировал основоположник фрактальной геометрии Бенуа Мандельброт, «эти фигуры состоят из частей, некоторым образом похожих на целое». Фракталы могут образовываться случайно под действием природных сил, таких как ветер, дождь, замерзание, эрозия и сила тяжести. Тогда получаются естественные фракталы — горы, реки, береговая линия, облака. Мандельброт называл фракталы «геометрией природы». В эпохальной статье, опубликованной в журнале *Science* в 1967 г., он использовал этот подход для решения вопроса, вынесенного в заглавие «Какова протяженность побережья Великобритании?». Фракталы можно генерировать математически; для этого часто используют повторяющуюся геометрическую формулу, задающую угол и плотность ветвления («фрактальная размерность»).

Природные и математические фракталы имеют общее свойство — масштабную инвариантность. Это значит, что они выглядят одинаково при любом увеличении. Например, очертания скалы часто похожи на очертания утеса или даже горы. Именно поэтому геологи, фотографируя объект, кладут рядом с ним молоток, чтобы потом по фотографии можно было сразу получить представление о масштабе объекта. Точно так же и растекающиеся водные

потоки любой континентальной системы выглядят очень похоже: это может быть бассейн реки Амазонки, наблюдаемый из космоса, маленькие ручейки, видимые с вершины холма, или даже размытая водой грядка при взгляде из окна загородного дома. В случае математических «итеративных» фракталов, повторяющееся геометрическое правило позволяет получить бесконечное число подобных форм. Даже самые сложные и красивые фракталы, украшающие футболки и постеры, получаются за счет многократных повторений одних и тех же геометрических правил (зачастую весьма хитроумных) и нанесения получившихся точек на поверхность. Для большинства из нас футболка с фрактальным принтом — единственная возможность приобщиться к красоте глубокой математики.

Большинство природных фракталов на самом деле не настоящие фракталы, потому что их масштабная инвариантность не бесконечна. И все же узор ветвления каждой ветки примерно повторяет характер ветвления дерева как целого, а ветвление кровеносных сосудов в любой ткани или органе — их ветвление во всем организме. Видя только один узор, оценить масштаб зачастую непросто. Сердечно-сосудистая система слона напоминает аналогичную систему мыши, хотя она увеличена почти на шесть порядков (в миллион раз). Если сети выглядят похожими при столь существенных изменениях масштаба, то самым естественным языком для их описания является фрактальная геометрия. Пусть ветвящиеся системы природы и не настоящие фракталы, но они достаточно приближены к ним, чтобы их было можно моделировать с использованием соответствующих математических принципов.

Вест, Браун и Энkvист задумались о том, не объясняет ли фрактальная геометрия природных «распределительных сетей» почти универсальную зависимость уровня метаболизма от размера тела. Это было бы логично, ведь уровень метаболизма соответствует потреблению пищи и кислорода, а они поступают в отдельные клетки животного не через поверхность тела, а как раз-таки через ветвящуюся «распределительную сеть», в данном случае кровеносные сосуды. Если уровень метаболизма ограничен доставкой этих питательных веществ, резонно предположить, что он должен по большому счету зависеть от свойств распределительной сети. В статье, опубликованной в журнале *Science* в 1997 г., Вест, Браун и Энkvист сделали три основных допущения. Во-первых, сеть обслуживает весь организм (доставляет питательные вещества ко всем его клеткам) и поэтому должна заполнять весь объем организма. Во-вторых, капилляр — мельчайшее ответвление кровеносной системы — имеет инвариантный размер, то есть размер капилляров одинаков у всех животных независимо от размеров их тела. И в-третьих, они предположили, что питательные вещества должны распределяться по сети с минимальными затратами энергии и времени, и в процессе эволюции естественный отбор соответствующим образом оптимизирует распределительную сеть.

Ученым нужно было принять во внимание и некоторые другие факторы, связанные с эластичностью сосудов, но мы не будем углубляться в дебри. Итог таков: для поддержания самоподобной фрактальной сети (то есть такой, которая выглядит одинаково в любом масштабе) при пропорциональном увеличении размеров тела на несколько порядков общее число ветвей сети увеличивается медленнее, чем объем тела. Наблюдения показывают, что это действительно так. Например, кит в десять миллионов (10^7) раз тяжелее мыши, а ответвлений от аорты к капиллярам у него только на 70 % больше. Согласно идеализированным расчетам фрактальной геометрии, в крупном животном распределительная сеть должна занимать относительно меньше места; каждый капилляр обслуживает большее число «конечных пользователей» (клеток). Это означает, что

количество пищи и кислорода, распределяемое «на всех», уменьшается, а клеткам, получающим меньше пищи, придется понизить уровень метаболизма. Понизить насколько? Фрактальная модель предсказывает, что уровень метаболизма должен соответствовать массе тела в степени $\frac{3}{4}$. Представьте себе это в виде наклона прямой на графике с логарифмическим масштабом на обеих осях: на каждые три шага по оси с логарифмом уровня метаболизма приходится четыре шага на оси с логарифмом массы. Иными словами, фрактальная модель Веста, Брауна и Энkvиста предсказывает, что уровень метаболизма должен изменяться пропорционально массе в степени $\frac{3}{4}$. Таким образом, она объясняет метаболический закон $\frac{3}{4}$ (закон Клайбера). Если это объяснение верно, то все живые организмы подчиняются правилам фрактальной геометрии. Они определяют размер тела, плотность популяций, продолжительность жизни, темпы эволюции — вообще всё.

Но и это еще не предел. Фрактальная модель идет дальше, делая радикальное предсказание. Мы уже говорили, что закон Клайбера, как кажется, применим не только к большим организмам, у которых есть явная ветвящаяся распределительная сеть (млекопитающие, насекомые, деревья), но и к простым существам, у которых, на первый взгляд, такой сети нет (отдельные клетки). Вест, Браун и Энkvист предположили, что простые организмы тоже имеют какую-то фрактальную распределительную сеть. Это действительно радикальное предположение, так как оно предполагает существование уровня биологической организации, который до сих пор не был нами обнаружен, и даже сторонники фрактальной теории осторожно говорят о некоей «виртуальной» сети. Тем не менее многие биологи не склонны с ходу отметить это предположение, так как в последнее время стало ясно, что цитоплазма — это нечто куда более сложное, чем аморфный гель, который описывается в учебниках. Характер ее организации пока что ускользает от понимания, но ясно, что потоки цитоплазмы «струи́тся» по клетке, а многие биохимические реакции гораздо жестче приурочены к определенным пространственным точкам, чем считалось ранее. Большинство клеток имеют сложную внутреннюю архитектуру, в том числе разветвленные сети волокон цитоскелета и сети митохондрий. Но действительно ли эти внутриклеточные сети являются фрактальными и подчиняются законам фрактальной геометрии? Они, бесспорно, ветвятся (рис. 13), но на *древовидные* сети циркуляторных систем это не слишком похоже. Фрактальная геометрия описывает самоподобные системы, а во внутриклеточных системах самоподобия не просматривается.

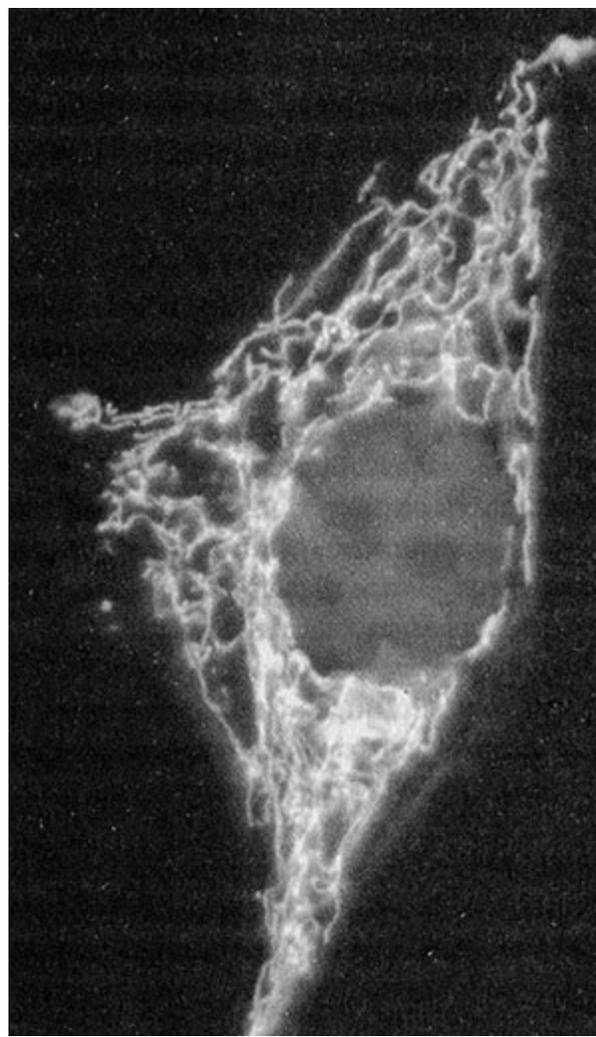


Рис. 13. Сеть митохондрий в клетке культуры ткани млекопитающего, окрашенная красителем MitoTracker. Митохондрии нередко перемещаются по клетке и могут образовывать сетчатые структуры, такие как на этом рисунке. Однако на фрактальное дерево эти сети не похожи

Чтобы решить эти с виду нерешаемые проблемы, Вест, Браун и Энквист модифицировали свою модель. Исключив из нее требование наличия явных ветвящихся сетей, они взяли за основу геометрию иерархических сетей (сетей, которые включены в другие сети, как матрешки). Другие физики (назову Джаянта Банавара из Университета Пенсильвании и его коллег) попробовали упростить сетевую модель, вообще исключив из нее фрактальную геометрию, однако их модель тоже предполагает наличие ветвящейся распределительной сети. С конца 1990-х гг. на страницах престижных научных журналов каждые несколько месяцев появляется новая порция мудреных математических выкладок, часто перемежаемых уничижающими отповедями, такими как, например, «это не может быть справедливо, так как нарушает однородность размерностей...». Подобные споры нередко приводят к расколу между биологами, которые слишком часто сталкиваются с исключениями из якобы универсальных законов («в природе все сложнее, чем на самом деле»), и физиками, такими как Вест, которые пытаются найти общую теорию всего. Вест не стесняется в выражениях: «Если бы Галилей был биологом, он исписал бы тысячи страниц, тщательно документируя, что предметы разной формы падают с Пизанской башни с немного разной скоростью. Отвлекаясь на эти мелочи, он упустил бы главное: если не принимать в расчет сопротивление воздуха, все предметы падают с одинаковой скоростью независимо от

Потребности распределения или распределение по потребностям?

В 2002 г. Вест и Браун, объединившие усилия с Вильямом Вудраффом, биохимиком из Лос-Аламоса, опубликовали свое, возможно, самое любопытное открытие. В статье в «Трудах Национальной академии наук» они распространили фрактальную модель на митохондрии. Они показали, что митохондрии, а также тысячи мельчайших дыхательных комплексов на их мембранах подчиняются метаболическому закону трех четвертей. Иными словами, судя по их данным, одно и то же соотношение между уровнем метаболизма и размером охватывает «27 потрясающих воображение порядков величины». Я собирался обсудить эту статью, когда только задумывал эту книгу. Главный довод показался мне убедительным, но я так и не разобрался, что же из него следует, хоть и внимательно прочитал статью. С тех пор я безуспешно пытаюсь это понять. Неужели уровни метаболизма отдельных дыхательных комплексов митохондрий и синего кита подчиняются одной и той же закономерности? Если да, что это значит?

Поскольку уровень метаболизма определяется через скорость потребления кислорода, которое в основном происходит в митохондриях, то в конечном итоге уровень метаболизма отражает энергетический круговорот самих митохондрий. Базовый уровень производства энергии в митохондриях пропорционален размеру организма. Согласно Весту и его коллегам, характер этой пропорциональности определяется свойствами «распределительной сети», подводящей ресурсы к клеткам, затем к митохондриям и, наконец, к самим дыхательным комплексам. Это означает, что телескопическая серия сетей *ограничивает* уровень метаболизма и *навязывает* конкретной митохондрии его определенный уровень. Вест и его коллеги действительно считают сеть ограничением — они называют это «гегемонией иерархии сетей»^[49]. Но если «распределительные сети» действительно ограничивают уровень метаболизма, то по мере увеличения размера животных уровень метаболизма отдельных митохондрий *вынужден* замедляться независимо от того, хорошо это или плохо. Их максимально возможная энергетическая эффективность *должна падать*. Почему? Потому что с увеличением размера пропорциональное изменение сетей налагает ограничения на каждый капилляр, который теперь должен «кормить» больше клеток (или модель вообще не работает). Уровень метаболизма *должен* падать вместе с плотностью капилляров. Как признают Вест и его соавторы, эта особенность, связанная с увеличением размера, представляет собой *ограничивающее условие*, а не благоприятную возможность. С эффективностью она никак не связана.

Если это правда, то один из аргументов Веста неверен. Он утверждает: «С увеличением размера организмы становятся эффективнее. Вот почему в процессе эволюции появились крупные животные. Это лучший способ использования энергии». Но если «фрактальный аргумент» Веста справедлив, то все обстоит ровным счетом наоборот. С увеличением размера животных «распределительная сеть» *вынуждает* клетки использовать меньше энергии. Большие животные должны найти способ выжить, имея в своем распоряжении меньше энергии, по крайней мере, относительно массы тела. Речь тут уже не об эффективности, а скорее о нормированном распределении ресурсов. Если сеть действительно ограничивает уровень метаболизма, то это еще одна причина, по которой возникновение большого размера, а с ним и сложности, было столь маловероятным.

Так налагает ли «распределительная сеть» ограничения на организм? Эта сеть, несомненно, важна и, возможно, фрактальна, но есть серьезные основания сомневаться в том, что она *ограничивает* уровень метаболизма. На самом деле все может быть наоборот. Известны по крайней мере несколько случаев, когда *потребности* контролируют сеть. Спрос и предложение — это что-то из области экономики, но в данном случае их соотношение определяет разницу между эволюционной траекторией, ведущей к усложнению, и миром, навечно увязшим в бактериальном болоте. Если с увеличением размера клетки и организмы становятся эффективнее, то за это увеличение ждет награда, поощряющая к дальнейшим свершениям. Допустим, размер и сложность и правда идут рука об руку, и награда за увеличение — это и награда за усложнение. Но почему жизнь склонна увеличиваться и усложняться, если увеличение размера сулит переход на продуктовые карточки? За большой размер и так приходится расплачиваться увеличением числа генов и улучшением организации, но если фрактальная модель верна, большие организмы обречены еще и на вечный обет нестяжания. Так зачем же стремиться расти?

Универсальная константа под вопросом

Есть много причин сомневаться в справедливости фрактальной модели, но одна из самых серьезных — это обоснованность самого метаболического закона трех четвертей. Главное достоинство фрактальной модели в том, что из основных принципов она выводит взаимоотношение между уровнем метаболизма и массой. На основании только лишь фрактальной геометрии ветвящихся распределительных сетей в трехмерных телах она предсказывает, что уровень метаболизма животных, растений, грибов, водорослей и одноклеточных организмов должен быть пропорционален их массе в степени $\frac{3}{4}$ (0,75). С другой стороны, если новые эмпирические данные покажут, что показатель степени все-таки не равен 0,75, то фрактальная модель столкнется с проблемой. Ответ, который она дает, не соответствуют эмпирическим данным. Случалось, что расхождения теории с практикой приводили к рождению новой, немислимой прежде теории (вспомним, как необъяснимые с точки зрения ньютоновской физики факты указали дорогу к теории относительности), но случалось, конечно, что такие расхождения приводили к краху исходной модели. В нашем случае фрактальная геометрия может объяснить степенную зависимость в биологии только в том случае, если эта зависимость действительно существует, то есть если показатель степени 0,75 действительно является «универсальной константой».

Я уже упоминал, что Альфред Хойзнер и другие исследователи на протяжении нескольких десятков лет пытались оспорить метаболический закон трех четвертей, утверждая, что предложенный Максом Рубнером показатель степени $\frac{2}{3}$ ближе к истине. Развязка наступила в 2001 г., когда физики Питер Доддс, Дэн Ротман и Джошуа Вайтц — все они тогда работали в Массачусетском технологическом институте (Кембридж, США) — решили внимательно приглядеться к метаболическому закону трех четвертей.

Они пересмотрели исходные данные Клайбера и Броди, а также данные из других публикаций на эту тему, пытаясь понять, насколько они достойны доверия.

Как это часто бывает в науке, прочный базис при внимательном рассмотрении оказался зыбкой трясинной. Данные Клайбера и Броди действительно давали показатель степени $\frac{3}{4}$ (точнее говоря, 0,73 и 0,72 соответственно), но их выборки были очень маленькими (всего 13 млекопитающих в случае Клайбера). Повторный анализ более поздних данных по

нескольким сотням видов, как правило, искомым трех четвертей не давал. У птиц, например, а также у мелких млекопитающих он оказался ближе к $\frac{2}{3}$. Как ни странно, показатель степени часто оказывался несколько выше у крупных млекопитающих, на чем и был основан исходный результат $\frac{3}{4}$. Если провести одну прямую линию через весь набор данных, охватывающих пять или шесть порядков величины, то ее наклон действительно составляет примерно $\frac{3}{4}$. Но провести одну прямую можно только на основании допущения, что универсальное соотношение существует. А если нет? В этом случае данные лучше аппроксимируются двумя разными линиями, каждая со своим углом наклона. Тогда получается, например, что по каким-то причинам большие млекопитающие просто отличаются от маленьких^[50].

Все это может показаться довольно путаным. Так есть ли какие-нибудь серьезные эмпирические факты, свидетельствующие о существовании точной универсальной константы? В общем, нет. Если заняться составлением графиков по группам, то выясняется, что в случае рептилий показатель степени составляет примерно 0,88, то есть наклон прямой выражен сильнее. У сумчатых животных он составляет около 0,60, то есть прямая более пологая. Часто цитируемые данные по одноклеточным, полученные А. М. Хеммингсеном в 1960 г., вообще оказались миражом. Они внесли большой вклад в представление об универсальности закона трех четвертей, но при ближайшем рассмотрении выяснилось, что у разных групп одноклеточных этот показатель варьирует от 0,60 до 0,75. Доддс, Ротман и Вайтц тоже пришли к выводу, что «закон трех четвертей <...> для одноклеточных организмов, в общем, не выглядит убедительным». Они также обнаружили, что водные беспозвоночные и водоросли характеризуются показателем степени от 0,30 до 1,0. Короче говоря, единая универсальная константа не находит подтверждения в отдельных типах организмов, а проступает только при рассмотрении всех типов организмов и многих порядков величины. Тогда наклон прямой действительно составляет примерно 0,75.

Вест и его коллеги утверждают, что единство на таком высоком уровне показывает нам универсальную значимость фрактальных распределительных сетей, а несоответствия в пределах отдельных типов животных — это малозначащие помехи, вроде сопротивления воздуха в случае закона всемирного тяготения. Может, они и правы, но нужно, по крайней мере, допустить возможность того, что «универсальная» константа — это всего лишь статистический артефакт, получаемый при проведении прямой через разные группы, ни одна из которых по отдельности не соответствует общему правилу. Если бы на существование универсального закона указывала хорошая теоретическая база, о нем еще можно было бы подумать всерьез, но складывается впечатление, что фрактальная модель весьма сомнительна и с теоретической точки зрения.

Пределы сетевых ограничений

Есть обстоятельства, когда ясно, что распределительные сети действительно накладывают ограничения на функцию. Например, сеть микротрубочек эффективно распределяет молекулы в пределах отдельной клетки, но, возможно, ограничивает ее максимальный размер. В какой-то момент она перестает справляться, и в действие должна вступить специализированная сердечно-сосудистая система. Трахейная система, состоящая из слепо заканчивающихся полых трубочек, которые доставляют кислород отдельным клеткам, накладывает серьезное ограничение на максимальный размер насекомых (за что мы

должны быть вечно благодарны природе). Интересно, что высокое содержание кислорода в воздухе в каменноугольный период, возможно, несколько опустило планку, что привело к возникновению стрекоз размером с чаек (я обсуждал это в книге «Кислород»), Распределительная система может влиять и на минимальный размер. Например, сердечно-сосудистая система землероек, скорее всего, минимально возможная у млекопитающих: если аорта станет еще меньше, энергия пульса будет рассеиваться, и сопротивление, связанное с вязкостью крови, будет препятствовать ее свободному потоку.

Если отвлечься от этих случаев, то ограничивает ли распределительная сеть уровень доставки кислорода и питательных веществ так, как это предсказывает фрактальная модель? Скорее нет. Дело в том, что фрактальная модель увязывает размер тела с уровнем метаболизма *в состоянии покоя*. При этом учитывается потребление кислорода в состоянии покоя, когда животное спокойно сидит — сытое, но уже в основном переварившее пищу. Поэтому это довольно искусственный термин. Даже мы проводим в таком состоянии довольно мало времени, а дикие животные — и того меньше. В состоянии покоя наш обмен веществ не может быть ограничен доставкой кислорода и питательных веществ. Будь это так, мы вообще не могли бы встать и побежать, а только бы тихо сидели на месте. Даже на переваривание пищи у нас не хватило бы сил. А вот *максимальный* уровень метаболизма, определяемый как предел аэробной производительности, несомненно, ограничен скоростью доставки кислорода. Мы быстро начинаем хватать воздух ртом, а в мышцах накапливается молочная кислота — чтобы справиться с возросшими потребностями, они переходят к брожению.

Если бы максимальный уровень метаболизма тоже изменялся бы по закону трех четвертей, то фрактальная модель была бы справедлива, так как фрактальная геометрия предсказывает максимальный «аэробный диапазон», то есть разброс аэробной выносливости между состоянием покоя и состоянием максимального напряжения. Это могло бы быть так, если бы максимальный уровень метаболизма и уровень метаболизма в состоянии покоя были каким-то образом связаны, и один не мог бы подняться (эволюционно) без повышения другого. В принципе такое допустимо. Какая-то связь между этими двумя уровнями метаболизма есть: в общем, чем выше максимальный уровень метаболизма, тем выше уровень метаболизма в состоянии покоя. На протяжении многих лет считалось, что «аэробный диапазон» (увеличение потребления кислорода при переходе от покоя к максимальному уровню метаболизма) составляет 5–10 раз; иными словами, все животные в состоянии максимального напряжения сил потребляют примерно в 10 раз больше кислорода, чем в состоянии покоя. Если это так, то и уровень метаболизма в состоянии покоя, и максимальный уровень метаболизма должны были бы зависеть от размера в степени 0,75. Весь дыхательный аппарат функционировал бы как неделимая единица, а ее пропорциональные изменения предсказывала бы фрактальная геометрия.

Так изменяется ли максимальный уровень метаболизма пропорционально массе в степени 0,75? Разброс данных так велик, что трудно сказать наверняка. Некоторые животные отличаются большим атлетизмом, чем другие, даже в пределах вида. Аэробный диапазон у спортсменов больше, чем у лежебок. Большинство из нас, занимаясь физическими упражнениями, может повысить потребление кислорода в 10 раз, но у некоторых олимпийских чемпионов он повышен в 20 раз. У борзых собак этот показатель достигает 30, у лошадей — 50. Чемпионом среди млекопитающих является вилорог, у которого потребление кислорода может возрасти в 65 раз. Животные-«атлеты» увеличивают свой

аэробный диапазон за счет конкретных адаптаций дыхательной и сердечно-сосудистой системы: относительно размеров тела они имеют больший объем легких, более крупное сердце, больше гемоглобина в эритроцитах, более высокую плотность капилляров и т. д. Эти адаптации не исключают возможности соотношения аэробного диапазона и с размером тоже, но они сильно усложняют вычленение размера из путаницы других факторов.

Несмотря на разброс данных, ученые давно подозревали, что максимальный уровень метаболизма все-таки изменяется пропорционально размеру, только показатель степени при этом выше 0,75. В 1999 г. Чарльз Бишоп из Университета Уэльса в Бангоре (Великобритания) разработал метод коррекции «атлетических данных» вида, позволяющий выявить скрытое влияние размеров тела. Бишоп заметил, что сердце млекопитающих в среднем занимает около 1 % объема тела, а средняя концентрация гемоглобина составляет примерно 15 г на 100 мл крови. Как мы видели, у «атлетических» млекопитающих сердце больше, а концентрация гемоглобина выше. Если внести поправку на эти факторы (чтобы привести данные к стандартному виду), 95 % разброса исчезают. Тогда, если нанести на график логарифм максимального уровня метаболизма и логарифм размера, мы получим прямую линию. Ее наклон составляет 0,88 — грубо говоря, на каждые четыре шага повышения уровня метаболизма приходятся пять шагов увеличения массы тела. Принципиально важно, что этот показатель степени 0,88 существенно выше показателя для уровня метаболизма в состоянии покоя. Что это означает? Это означает, что отношение максимального уровня метаболизма и массы ближе к прямо пропорциональному отношению. Удвоив массу тела (число клеток), мы почти удвоим максимальный уровень метаболизма. Расхождение при этом будет меньше, чем в случае уровня метаболизма в состоянии покоя. Очевидно, аэробный диапазон растет с увеличением размеров тела: чем больше животное, тем больше разница между уровнем метаболизма в состоянии покоя и максимальным уровнем метаболизма. Иными словами, более крупные животные, в общем, более выносливы и имеют в своем распоряжении больше энергии.

Все это очень интересно, но самый важный момент для наших рассуждений заключается в том, что полученный показатель наклона прямой для максимального уровня метаболизма (0,88) не согласуется с предсказанием фрактальной модели (0,75), и разница статистически достоверна. Такое впечатление, что и здесь фрактальная модель расходится с эмпирическими данными.

Просите больше

Так почему же показатель степени выше в случае максимального уровня метаболизма? Если удвоение числа клеток вдвое повышает уровень метаболизма, то каждая клетка тела потребляет такое же количество пищи и кислорода, что и раньше. Когда отношение прямо пропорционально, показатель степени равен единице. Чем ближе показатель степени к единице, тем ближе животное к сохранению прежнего метаболизма на клеточном уровне. В случае максимального уровня метаболизма это жизненно важно. Чтобы понять, почему это важно, давайте подумаем о мышечной силе: по мере увеличения размера мы, конечно, хотим становиться сильнее, а не слабее. Что же происходит на самом деле?

Мышечная сила зависит от числа мышечных волокон, так же как от числа волокон зависит прочность веревки. В обоих случаях прочность пропорциональна площади поперечного сечения. Чтобы узнать, сколько волокон образуют веревку, ее нужно разрезать;

прочность веревки зависит от диаметра, а не от длины. С другой стороны, масса веревки зависит и от диаметра, и от длины. Веревка толщиной 1 см и длиной 20 м столь же прочна, как и веревка толщиной 1 см и длиной 40 м, но весит вдвое меньше. С мышечной силой то же самое: она зависит от площади поперечного сечения и поэтому увеличивается пропорционально размерам в квадрате, в то время как масса животного растет пропорционально размерам в кубической степени. Это означает, что даже если каждая мышечная клетка будет работать с той же силой, сила мышцы в целом может в лучшем случае увеличиваться пропорционально массе в степени $\frac{2}{3}$ ($m^{0.67}$). Вот почему муравьи поднимают травинки, масса которых в сотни раз больше их собственной, а кузнечики прыгают так высоко, в то время как мы с трудом поднимаем предмет весом с самих себя, а прыгаем лишь чуть выше собственного роста. Если принять в расчет относительную массу тела, мы слабаки, хотя сами мышечные клетки у нас не слабее, чем у муравьев и кузнечиков.

В первых комиксах про Супермена (они появились в 1937 г.) на некоторых рисунках было показано соотношение мышечной силы и массы тела, чтобы дать «научное объяснение поразительной силы Кларка Кента». Жители Криптона, родной планеты Супермена, на много миллионов лет опередили нас по физическим данным. Размер и сила у них связаны прямо пропорционально, так что Супермен мог совершать чудеса силы и ловкости, аналогичные, со скидкой на размер, тому, что делают муравьи и кузнечики. Десятью годами раньше Джон Б. С. Холдейн продемонстрировал невозможность такой связи между размером и силой на Земле или где бы то ни было: «У ангела, мышцы которого развивали бы не большую мощность на единицу веса, чем мышцы орла или голубя, грудь должна была бы выдаваться вперед на четыре фута, чтобы на ней могли разместиться мышцы, обеспечивающие работу крыльев; в то же время для экономии веса ноги его должны были бы быть редуцированы до тончайших „ходуль“»^[51].

С точки зрения биологической приспособленности совершенно ясно, что грубая сила — это еще не все; нужно быть сильным по отношению к массе тела. Полет, раскачивание на ветках, лазание по скалам зависят от соотношения силы и веса. Благодаря многим факторам (длине рычага, скорости сокращения и т. д.) мышечная сила растет с наращиванием массы. Но все это бесполезно, если с увеличением размера тела сами клетки становятся слабее. Это может показаться бессмыслицей — с какой стати они должны становиться слабее? А с такой, что им будет поступать меньше кислорода и питательных веществ, если мышечные клетки подчиняются ограничениям фрактальной сети, то случится именно это. Тогда они будут испытывать два неудобства: отдельные клетки ослабнут, а мышцам в целом придется нести большой вес. Двойная обуза! Нам этого совершенно не нужно: мышцы должны расти в объеме с увеличением размера тела, но уж наверное природа может сделать так, чтобы мышечные клетки не слабели с увеличением размера! Да, может, но только потому, что законы фрактальной геометрии к клеткам неприменимы.

Если мышечные клетки не слабеют с увеличением размера, их уровень метаболизма должен быть прямо пропорционален массе тела: показатель степени равен единице. На каждый шаг приращения массы должен приходиться такой же шаг приращения уровня метаболизма, потому что если это будет не так, мышечные клетки не смогут генерировать такую же силу. Таким образом, мы можем предсказать, что метаболическая энергия отдельных мышечных клеток не уменьшается с увеличением размера, а изменяется пропорционально массе в степени 1 или больше, ведь уровень метаболизма не должен падать. Именно это и происходит. В отличие от таких органов, как печень (активность

которой, как мы видели, у человека в семь раз меньше, чем у крысы), метаболическая энергия и уровень метаболизма скелетных мышц примерно одинаковы у всех млекопитающих *независимо от их размера*. Чтобы поддержать этот уровень метаболизма, отдельные мышечные клетки должны иметь в своем распоряжении капиллярную сеть примерно одинаковой плотности, так что у мышей и у слонов каждый капилляр должен обслуживать примерно одинаковое число клеток. Капиллярная сеть в скелетных мышцах не только не подчиняется фрактальным законам, но и практически не меняется с увеличением размеров тела.

Разница между скелетными мышцами и другими органами представляет собой крайний случай общего правила: плотность капилляров зависит от *потребностей* ткани, а не от ограничений фрактальной распределительной сети. Если потребности ткани возрастают, клетки используют больше кислорода, содержание кислорода в ткани падает, и клетки испытывают *гипоксию* (нехватку кислорода). Такие гипоксические клетки посылают «сигналы бедствия» в виде химических посредников, например факторов роста эндотелия сосудов. Подробности нас сейчас не интересуют, важно то, что эти посредники вызывают прорастание новых капилляров в ткани. Этот процесс может быть опасен, потому что именно так прорастают кровеносные сосуды в раковых опухолях (это первый шаг к метастазам, то есть распространению опухоли в другие части тела). Еще он может привести к патологическому росту новых кровеносных сосудов при таких заболеваниях, как дистрофия желтого пятна, которое является одной из наиболее частых причин слепоты у взрослых. Но обычно рост новых сосудов восстанавливает физиологическое равновесие. С регулярными тренировками в мышцах начнут прорастать новые капилляры, обеспечивая возросшие потребности в кислороде. Стимулирует рост новых капилляров и низкое атмосферное давление кислорода при акклиматизации к высоте в горах. За несколько месяцев число капилляров в мозге может увеличиться на 50 %, но после спуска с гор новые капилляры будут утрачены. Во всех этих случаях — в мышцах, в мозге, в опухоли — плотность капилляров зависит от потребностей ткани, а не от фрактальных свойств сети. Если ткани нужно больше кислорода, она «просит» об этом, и кровеносная система услужливо предоставляет в ее распоряжение новые подводящие сосуды.

Одной из причин, по которой плотность капилляров зависит от потребности ткани, может быть токсичность кислорода. Избыток кислорода опасен, так как при нем образуются реактивные свободные радикалы (см. предыдущую главу). Лучший способ предотвратить их образование — поддерживать содержание кислорода на как можно более низком уровне. Именно это и происходит, как хорошо показывает тот факт, что содержание кислорода в тканях держится на сходном, удивительно низком уровне у всех животных от водных беспозвоночных, скажем, крабов, до млекопитающих. В среднем этот уровень составляет 3–4 кПа, то есть 3–4 % от уровня содержания кислорода в атмосфере. Если ткани активно потребляют кислород (как, например, у млекопитающих), то он быстрее подводится к тканям, но его концентрация не меняется. Для обеспечения более быстрого потока кислорода нужна большая движущая сила, поэтому у активных животных повышено число эритроцитов и содержание гемоглобина. Эритроциты и гемоглобин у млекопитающих поставляют в ткани куда больше кислорода, чем у крабов.

Мы подошли к главной проблеме. Поскольку кислород токсичен, его *содержание* в тканях должно быть низким, а более высокие потребности ткани обеспечиваются за счет быстрого потока. Это относится ко всем животным. Поток кислорода должен обеспечивать

максимальные потребности ткани — это требование определяет число эритроцитов и содержание гемоглобина у конкретного вида. Однако разные ткани имеют разные потребности в кислороде. Поскольку у конкретного вида содержание гемоглобина в крови более или менее постоянно, оно не может измениться, если какой-то ткани вдруг потребуется больше или меньше кислорода, чем другим. А вот плотность капилляров измениться может. Низкая потребность в кислороде обеспечивается за счет низкой плотности капилляров, ограничивающей поступление кислорода. Высокая же потребность ткани в кислороде обеспечивается повышением числа капилляров. Если потребности ткани постоянно меняются, как в скелетных мышцах, то единственный способ постоянно поддерживать низкий уровень кислорода — это отводить поток крови от капиллярного русла мышц в состоянии покоя. Соответственно, скелетные мышцы вносят очень незначительный вклад в уровень метаболизма в состоянии покоя, потому что кровь отводится к другим органам, таким как печень. Напротив, в периоды сильного мышечного напряжения скелетные мышцы потребляют значительную часть кислорода, так что организму даже приходится отчасти ограничивать циркуляцию крови в некоторых органах.

Способностью потока крови подходить и отходить от капиллярного русла скелетных мышц объясняют высокий показатель степени (0,88) при максимальном уровне метаболизма: большая доля общего уровня метаболизма связана с мышечными клетками, а их уровень метаболизма изменяется пропорционально массе в степени 1. Иными словами, сила отдельной мышечной клетки не зависит от размера животного. Поэтому уровень метаболизма находится примерно в границах между «уровнем покоя» ($\text{масса}^{2/3}$ или $\text{масса}^{3/4}$, неважно) и «уровнем мышечной активности» (масса^1). Общий уровень метаболизма никогда не изменяется прямо пропорционально массе, потому что в него всегда вносят некоторый вклад органы, а у них показатель степени ниже.

Потребность ткани отражается на плотности капилляров. Так как сеть в целом подстраивается к потребностям тканей, плотность капилляров коррелирует-таки с уровнем метаболизма — к тканям, которым нужно мало кислорода, подходит относительно мало кровеносных сосудов. Интересно, что если потребности ткани изменяются пропорционально размеру тела (то есть тканям более крупных животных нужно меньше пищи и кислорода по сравнению с тканями мелких), то связь между сетью капилляров и потребностями будет *создавать впечатление* того, что распределительная сеть изменяется пропорционально размеру тела. Тем не менее это только впечатление, потому что потребности контролируют сеть, а сеть — потребности. Похоже, Вест и его коллеги приняли корреляцию за причинно-следственную связь.

Источники и составные части метаболизма

Тот факт, что уровень метаболизма в состоянии покоя изменяется пропорционально массе в степени меньше единицы (точное число сейчас неважно), наводит на мысль, что энергетические потребности клетки падают с увеличением размеров: более крупным организмам нужно тратить меньше ресурсов на элементарное выживание. А то обстоятельство, что показатель степени меньше единицы приложим ко всем эукариотическим организмам от одноклеточных до синих китов (опять же, неважно, что он не всегда один и тот же), подсказывает нам, что энергетическая эффективность — это очень

важно. Но это не значит, что размер дает одинаковое преимущество во всех случаях. Чтобы понять, почему потребность в энергии падает, а также то, какие эволюционные возможности сулит это падение, нам нужно понять, из каких составных частей складывается уровень метаболизма и как они изменяются с изменением размера.

Собственно говоря, мы еще не доказали, что увеличение размера действительно повышает эффективность, а не накладывает ограничения. По одному только показателю степени доказать это почти невозможно. Например, уровень метаболизма бактерий с увеличением размера падает. Как мы видели в предыдущей главе, это происходит потому, что для производства энергии им нужна клеточная мембрана. Соответственно, их метаболическая энергия изменяется пропорционально отношению площади поверхности к объему, то есть $t^{2/3}$. Это ограничение, и оно помогает объяснить, почему бактерии маленькие. На эукариотические клетки ограничение не распространяется, потому что они производят энергию во внутриклеточных органеллах — митохондриях. Тот факт, что эукариотические клетки значительно больше, свидетельствует о том, что их размер не ограничен так, как у бактерий. Однако мы не можем исключить возможность того, что увеличение размера накладывает на больших животных ограничения, а не открывает им новые возможности, до тех пор пока не покажем, почему энергетические потребности падают с увеличением размера.

Мы отметили, что большие скелетные мышцы вносят очень незначительный вклад в уровень метаболизма в состоянии покоя. Это заставляет задуматься. Возможно, разные органы вносят разный вклад также и в максимальный уровень метаболизма. В состоянии покоя кислород потребляют в основном органы тела — печень, почки, сердце и т. д. Уровень потребления зависит от соотношения размера органа и размера тела (а оно изменяется с укрупнением животного), а также от уровня метаболизма органов (а оно зависит от потребностей). Например, сердцебиение всегда вносит вклад в уровень метаболизма в состоянии покоя. По мере увеличения размеров тела животных их сердца начинают биться медленнее. При этом занятая сердцем доля тела остается примерно одинаковой, соответственно вклад сердечной мышцы в общий уровень метаболизма падает с увеличением размера. Надо полагать, нечто подобное происходит и с другими органами. Сердце бьется медленнее, потому что оно *может позволить себе это*, а если конкретнее, то потому что падает потребность его тканей в кислороде. Потребность возрастает, например, когда мы вскочили и побежали, сердце начинает биться быстрее. Пониженная частота сердцебиения у крупных животных говорит о том, что увеличение размера действительно дает возможность повысить энергетическую эффективность.

Разные органы и ткани по-своему реагируют на увеличение размеров тела. Хороший пример — кость. Прочность костей, как и мышц, зависит от площади поперечного сечения, но, в отличие от мышц, кости метаболически инертны. Все это влияет на интересующие нас пропорциональные изменения. Допустим, что существует человек-великан 60 футов высотой. Такой великан не только в 10 раз выше среднего человека, но в 10 раз шире и в 10 раз плотнее. Я позаимствовал этот пример из эссе Холдейна, который вспоминает великанов Попа и Язычника из прочитанной в детстве книги «Путешествие пилигрима в Небесную страну»^[52]. (Это одна из немногих фраз в эссе, по которым можно догадаться, что оно написано довольно давно, — не думаю, что многие современные ученые обратились бы к Буньяну в поисках примера.) Холдейн пишет: «Поперечный срез костей таких великанов в 100 раз превышает срез костей среднего человека; следовательно, каждый квадратный дюйм

кости гиганта должен выдержать нагрузку в 10 раз большую, чем квадратный дюйм кости среднего человека. Учитывая, что берцовая кость человека разрушается при нагрузке, в 10 раз превышающей его вес, берцовая кость великанов должна была бы ломаться при каждом их шаге. Уж не потому ли на картинках, которые я еще помню, они изображены сидящими?»

Изменение прочности костей пропорционально массе объясняет, почему большие и тяжелые животные должны иметь иную форму тела, чем маленькие и легкие. Это взаимоотношение впервые описал Галилей в книге с восхитительным названием «Беседы и математические доказательства двух новых наук» (по-моему, никакое современное название научной работы этому и в подметки не годится). Галилей заметил, что кости более крупных животных быстрее растут в ширину, чем в длину, по сравнению с тонкими костями мелких животных. В 1930-х гг. сэр Джулиан Хаксли подвел под идеи Галилея прочную математическую основу. Чтобы кость сохраняла одинаковую прочность относительно массы, площадь поперечного сечения должна меняться в той же пропорции, что и масса тела. Давайте увеличим нашего великана вдвое по всем измерениям. Его объем, а значит и масса тела, увеличится в восемь раз (2^3). Чтобы поддерживать этот дополнительный вес, площадь поперечного сечения его костей должна увеличиться в восемь раз. Однако у костей есть не только площадь поперечного сечения, но и длина. Если поперечное сечение увеличится в восемь раз, а длина удвоится, скелет станет в шестнадцать (2^4) раз тяжелее. Иными словами, масса скелета будет составлять большую долю массы тела. Теоретически показатель степени составляет $4/3$ (или 1,33), но в реальности он меньше (около 1,08), потому что прочность костей непостоянна. Тем не менее, как понял еще Галилей в 1637 г., масса костей налагает непреодолимое ограничение на размер любого животного, которое должно поддерживать свой собственный вес. Есть предел, за которым масса костей уже не может угнаться за общей массой тела. А вот киты могут быть крупнее, потому что поддерживать вес тела помогает им вода.

Раз доля костей в массе тела растет с увеличением размеров, а кости метаболически инертны, большая часть тела великана не будет принимать участия в обмене веществ. Это снижает общий уровень метаболизма и вносит вклад в его пропорциональное изменение с увеличением размера (показатель степени равен 0,92). Однако одна только разница в массе костей не может объяснить сокращение уровня метаболизма с увеличением размера. Может быть, другие органы тоже пропорционально изменяются? Может быть, у печени или почки тоже есть определенный функциональный порог, за которым практически не нужно продолжать наращивать число клеток? Есть два основания полагать, что такой функциональный порог действительно есть. Во-первых, относительный размер многих органов падает с увеличением размера тела. Например, печень составляет около 5,5 % массы тела у двадцатиграммовой мыши, около 4 % у крысы и всего лишь 0,5 % у двухсоткилограммового пони. Даже если уровень метаболизма каждой клетки печени останется прежним, пропорционально более низкая масса этого органа внесет свой вклад в снижение уровня метаболизма пони. Во-вторых, уровень метаболизма каждой клетки печени не является постоянным: потребление кислорода в расчете на клетку падает примерно в девять раз от мыши до лошади. Надо полагать, есть предел уменьшения размера органа в полости тела: уж лучше поддерживать такой размер печени, чтобы она не болталась в брюшной полости, но ограничить уровень метаболизма ее клеток. Сочетание этих двух факторов (относительно маленькой печени и более низкого уровня метаболизма в расчете на

одну клетку) означает, что вклад печени в уровень метаболизма значительно падает с увеличением размера.

Теперь мы начинаем понимать, что уровень метаболизма животного в состоянии покоя складывается из многих составных частей. Чтобы вычислить общий уровень метаболизма, нужно знать вклад каждой ткани, каждой клетки в пределах этой ткани и даже вклад конкретных биохимических процессов в этих клетках. Зная это, мы также сможем понять, как и почему уровень метаболизма меняется при переходе из состояния покоя к аэробным нагрузкам. Такой подход использовали Шарль-Антуан Дарво и его коллеги (Университет Британской Колумбии, Ванкувер), работавшие в лаборатории Питера Хочачки — канадского гуру сравнительной биохимии. В работе, опубликованной в журнале *Nature* в 2002 г., Дарво и соавторы суммировали вклад каждого компонента, а также влияние основных гормонов (гормонов щитовидной железы и катехоламинов), чтобы получить уравнение, объясняющее пропорциональное изменение уровня метаболизма с увеличением размера. Они получили довольно гибкий общий показатель степени — около 0,75 для уровня метаболизма в состоянии покоя и около 0,86 для максимального уровня. На эту статью обрушились как группа Веста, так и группа Банавара. Они оспорили математические выкладки Дарво и его соавторов в письмах в редакцию *Nature*, и, судя по всему, уравнения действительно не были безупречны. Группа Хочачки настаивала на том, что концептуальный подход верен, и опубликовала видоизмененные уравнения в журнале «Сравнительная биохимия и физиология» в 2003 г. К сожалению, это оказалась одна из последних работ Питера Хочачки. Ученый умер от рака простаты в возрасте 65 лет в сентябре 2002 г., до самого конца сохранив неутолимую жажду знаний: последняя публикация, подготовленная в соавторстве с его лечащими врачами, была посвящена метаболизму злокачественных клеток простаты.

Жесткая критика со стороны математиков и признание самим Хочачкой допущенных ошибок поначалу несколько подорвали доверие беспристрастных наблюдателей (в том числе меня) к этой работе. Создавалось впечатление, что если математическая составляющая оказалась ошибочной, то неверен и сам подход. Теперь я считаю иначе: первая попытка была неудачной, но сама теория стоит на прочной биологической основе, и я с интересом жду последующих ревизий. Эта теория уже предложила количественное подтверждение того, что метаболические потребности действительно падают с увеличением размера, и это обстоятельство контролирует «распределительную сеть», а не наоборот. Еще важнее, что она проливает свет на эволюцию сложности, особенно на один ее аспект, долгое время ускользавший от понимания биологов. Я имею в виду возникновение теплокровности у млекопитающих и птиц. Эта тема прекрасно иллюстрирует связь между размерами и метаболической эффективностью, а также пути, которыми она приводит к усложнению. Теплокровность — это далеко не только возможность согреться на холоде. Она придает жизни новое энергетическое измерение.

10. Теплокровная революция

Термин «теплокровность» может ввести в заблуждение. Строго говоря, он означает, что температура крови, а значит, и всего тела, поддерживается на постоянном уровне выше уровня температуры окружающей среды. Однако в этом смысле теплокровными являются многие так называемые холоднокровные животные, например ящерицы. Они могут поддерживать температуру тела на уровне выше температуры окружающей среды, греясь на солнце (на научном языке это поведение называется баскинг). Жителю Туманного Альбиона такой способ согреться может показаться крайне неэффективным, но многие рептилии успешно регулируют температуру тела за счет поведения, поддерживая ее в жестких рамках примерно на том же уровне, что и млекопитающие, — около 35–37 °С (правда, ночью она падает). Разница между рептилиями, например ящерицами, и птицами и млекопитающими заключается не в способности регулировать температуру тела, а в способности производить тепло. Рептилии «эктотермны», то есть получают тепло из окружающей среды, а птицы и млекопитающие «эндотермны», то есть сами производят тепло.

Впрочем, термин «эндотермность» тоже нуждается в пояснениях. Эндотермными являются многие организмы, включая некоторых насекомых, змей, крокодилов, акул, тунцов и даже некоторые растения. Они производят тепло и могут использовать его для повышения температуры тела выше температуры окружающей среды. Во всех этих группах эндотермность появилась независимо. Такие животные обычно производят тепло за счет работы мышц. Все биохимические реакции, включая уровень метаболизма, зависят от температуры. Уровень метаболизма удваивается на каждые 10 °С повышения температуры. Одновременно с этим аэробные способности всех видов улучшаются с повышением температуры тела (по крайней мере, до момента, пока реакции не становятся разрушительными). Поэтому более высокая температура тела повышает скорость и выносливость, а это с очевидностью дает большие преимущества, например, при конкуренции за полового партнера или в столкновениях между хищником и жертвой^[53].

Птицы и млекопитающие стоят особняком от других животных, потому что их эндотермность^[54] обеспечивается не мышечной деятельностью, а активностью органов, таких как печень и сердце. У млекопитающих мышцы вносят вклад в производство тепла только во время дрожания на сильном холоде или во время интенсивных физических нагрузок. Тем не менее млекопитающие и птицы могут поддерживать постоянную и высокую температуру тела даже в состоянии покоя, в то время как у всех остальных животных температура тела в состоянии покоя падает, если только они не греются при этом на солнце. Это предполагает огромную разницу в использовании ресурсов. Пресмыкающееся и млекопитающее одинакового размера могут поддерживать одинаковую температуру тела (первое — за счет поведенческих особенностей, а второе — за счет особенностей обмена веществ), но млекопитающее «сжигает» для этого в 6–10 раз больше пищи. Какая расточительность! При понижении температуры окружающей среды разница становится еще больше, потому что температура пресмыкающегося понизится, а млекопитающее будет по-прежнему поддерживать постоянную температуру (37 °С) за счет повышения уровня метаболизма. При 20 °С рептилия использует только около 2 или 3 % нужной млекопитающему энергии, а при 10 °С всего 1 %. В среднем, для поддержания

жизнедеятельности млекопитающему нужно примерно в 30 раз больше энергии, чем рептилии такого же размера. На практике это означает, что млекопитающее должно съесть за день столько пищи, сколько пресмыкающемуся хватило бы на месяц.

Эта расточительность дорого обходится в эволюционном плане. Будь у млекопитающего другой способ поддерживать температуру тела, тридцатикратный излишек энергии мог бы быть направлен на рост и размножение. Боюсь подумать, какую экзистенциальную тревогу может вызвать эта информация у юношей в пубертатном периоде, но учитывая, что суть выживания наиболее приспособленных в том, чтобы дожить до зрелости и размножиться, затраты действительно велики. Преимущества теплокровности должны, по крайней мере, компенсировать эти затраты, иначе естественный отбор благоприятствовал бы образу жизни пресмыкающихся, и эволюция млекопитающих и птиц остановилась бы в самом начале. На это препятствие и натыкалось большинство попыток объяснить возникновение эндотермности.

К преимуществам эндотермности относятся, например, ночная активность и способность жить в умеренных и даже полярных широтах. Высокая температура тела также повышает уровень метаболизма, что может положительно влиять на скорость, выносливость и время реакции. К недостаткам относится соотношение «цена — выгода», в частности, большое количество энергии, нужное для повышения температуры тела всего на долю градуса. Хороший пример: переваривание обильного обеда может поднять уровень метаболизма ящерицы в состоянии покоя почти в четыре раза на несколько дней, а температура тела поднимется при этом только на 0,5 °C. Для поддержания такой повышенной температуры ящерице пришлось бы съесть в среднем в четыре раза больше пищи, а это непросто, так как кормежка занимает много времени и подвергает животное опасности. Преимущество в скорости и выносливости тоже незначительно: повышение температуры на 0,5 °C ускоряет химические реакции примерно на 4 %, что находится в пределах индивидуальной изменчивости «атлетизма» для большинства видов. Дело не только в потере тепла, которое можно уменьшить за счет теплой шерстки или перьев. В одном забавном эксперименте ящерицу одели в специально сшитую шубку, но она вовсе не согрела ее, а заметно снизила способность получать тепло из окружающей среды. Теплоизоляция, конечно, не только удерживает тепло, но и не дает ему поступать внутрь. Короче говоря, за повышение температуры тела приходится платить много и сразу, а преимущества незначительны. Как же тогда объяснить возникновение эндотермности у млекопитающих и птиц?

Самое логичное объяснение возникновения эндотермности было выдвинуто еще в 1979 г. (правда, оно так и не было доказано). Именно тогда Альберт Беннетт (Калифорнийский университет в Ирвайне) и Джон Рубен (Университете штата Орегон) опубликовали в *Science* блестящую и непревзойденную статью, в которой выдвинули гипотезу «аэробной выносливости». Она основана на двух допущениях. Во-первых, она утверждает, что изначальное преимущество было связано не с температурой, а с аэробной выносливостью. Иными словами, отбор в основном шел на скорость и стойкость, на максимальный уровень метаболизма и мышечной выносливости, а не на уровень метаболизма в состоянии покоя и температуру тела. Во-вторых, эта гипотеза утверждает, что есть прямая связь между уровнем метаболизма в состоянии покоя и его максимальным уровнем, так что невозможно (эволюционно) поднять один, не повышая другой. Таким образом, отбор на более высокий максимальный уровень метаболизма (большую аэробную

выносливость) неизбежно предполагает повышение уровня метаболизма в состоянии покоя. Это правдоподобно: мы уже видели, что связь между уровнем метаболизма в состоянии покоя и максимальным уровнем метаболизма действительно есть и что аэробный диапазон (факторная разница между двумя уровнями) растет с увеличением размера тела. Итак, связь есть, но является ли она причинной? Если один показатель растет или падает, *должен ли* другой делать то же самое?

Беннетт и Рубен утверждали, что уровень метаболизма в состоянии покоя в какой-то момент поднялся до точки, в которой внутренняя теплопродукция необратимо повысила температуру тела. После этого отбор стал поддерживать преимущества эндотермности как таковые (возможность занимать новые ниши и т. д.). Отбор, направленный на поддержание внутренней теплопродукции, также благоприятствовал возникновению теплоизолирующих слоев, таких как подкожный жир, шерсть, пух и перья.

Как дорасти до сложности

Согласно гипотезе аэробной выносливости оба уровня метаболизма должны быть значительно выше у млекопитающих и птиц по сравнению с пресмыкающимися. Хорошо известно, что это действительно так^[55]. Ящерицы быстро устают и не выносят сильных аэробных нагрузок. Когда им тепло, они могут двигаться очень шустро, но их мышцы в основном работают на анаэробном дыхании с образованием лактата (см. часть 2). Перемещаться быстро они могут не более 30 секунд — достаточно, чтобы добежать до ближайшего убежища, — после чего им нужно несколько часов на то, чтобы прийти в себя. Аэробная выносливость млекопитающих и птиц сходного размера выше по крайней мере в 6–10 раз. Они не всегда способны развивать большую скорость, но могут бежать с высокой скоростью дольше. Как писали Беннетт и Рубен в статье 1974 г., «селективные преимущества повышенной активности не второстепенны, а принципиально важны для выживания и размножения. Выносливое животное имеет вполне очевидное селективное преимущество. Оно может дольше гнаться за пищей или дольше убегать, пытаясь не стать чьей-нибудь пищей. Оно может защитить свою территорию или занять чужую. Оно более успешно ухаживает и спаривается».

Как животное может повысить выносливость и скорость? Прежде всего, нарастив аэробную силу скелетных мышц. Для этого нужно больше митохондрий, больше капилляров и больше мышечных волокон. Мы тут же сталкиваемся с проблемой распределения места. Если вся ткань занята мышечными волокнами, не остается места для митохондрий, которые обеспечивают энергию для сокращения мышц или для капилляров, которые доставляют кислород. Нужно оптимизировать распределение в ткани всех этих элементов. До некоторой степени аэробную силу можно повысить за счет более плотной упаковки всех этих компонентов, но дальнейшие улучшения возможны только за счет увеличения эффективности. Именно это и произошло. Тони Халберт и Пол Элз (Университет Вуллонгонга, штат Новый Южный Уэльс, Австралия) показали, что скелетные мышцы млекопитающих содержат вдвое больше митохондрий, чем аналогичные мышцы ящерицы, а их митохондрии, в свою очередь, более плотно заполнены мембранами и дыхательными комплексами. Активность дыхательных ферментов в скелетных мышцах крысы вдвое выше, чем у ящерицы. В целом аэробная производительность мышц крысы почти в восемь раз выше, чем у ящерицы, и эта разница полностью объясняет более высокий максимальный

уровень метаболизма и аэробную выносливость.

Это подтверждает первую часть гипотезы аэробной выносливости: отбор на выносливость повышает энергию митохондрий в мышечных клетках и приводит к более высокому максимальному уровню метаболизма. А как насчет второй части? Почему максимальный уровень метаболизма связан с уровнем метаболизма в состоянии покоя? Непонятно, так как ни одно объяснение не имеет четких доказательств. Тем не менее интуитивно кажется, что такая связь должна быть. Я уже упоминал, что ящерицам нужно несколько часов, чтобы перевести дух после короткого сильного напряжения. Такое медленное восстановление сил связано не столько с мышцами, сколько с такими органами, как печень и почки, которые перерабатывают продукты обмена после напряженных физических усилий. Скорость работы этих органов зависит от их собственной метаболической энергии, которая, в свою очередь, зависит от числа митохондрий в клетках — чем их больше, тем быстрее восстановление. Надо полагать, быстрое восстановление сил является одним из преимуществ выносливости. Учитывая, что аэробная сила мышц млекопитающих в восемь раз выше, чем у рептилий, им бы пришлось восстанавливать силы весь день, если бы не компенсирующие изменения в функционировании органов.

В отличие от мышц, органы не сталкиваются с проблемой нехватки места. Плотность митохондрий в мышцах не меняется с увеличением размера, но она меняется в органах. Степенная зависимость, которую мы обсуждали в предыдущей главе, означает, что по мере увеличения животных плотность митохондрий в органах падает. Это хорошая потенциальная возможность. Чтобы органы большого животного становились сильнее, в них, в отличие от мышц, не нужно перестраивать архитектуру ткани, а можно просто увеличить число митохондрий. Вероятно, эта потенциальная возможность и привела к возникновению эндотермности. В своих классических сравнительных работах Халберт и Элз показали, что органы млекопитающих содержат в пять раз больше митохондрий, чем аналогичные органы ящерицы, но во всех других отношениях митохондрии у них одинаковы. Например, совершенно одинакова эффективность их дыхательных ферментов. Иными словами, каждое с трудом давшееся приращение мышечной силы относительно легко уравновесить другой силой, заполнив полупустые органы новыми митохондриями, чтобы обеспечить быстрое восстановление после аэробной нагрузки. Важно то, что функционирование таких органов, как печень, увязано с потребностями мышц, а не с необходимостью согреться.

Утечка протонов

Но тут есть одна дьявольская загвоздка. Мы видели, что мышцы вносят лишь незначительный вклад в уровень метаболизма в состоянии покоя. Из-за токсичности кислорода кровь отводится от мышц в органы, где митохондрий относительно мало и они не могут нанести значительный урон. Так что же могло произойти у первых млекопитающих? У них были дополнительные митохондрии в органах, компенсирующие повышенную аэробную выносливость, но отводить кровь, которая должна проходить или через органы, или через мышцы, им было некуда.

Представим, что наше первое млекопитающее, гордое своими новыми аэробными возможностями, переварило пищу и уснуло. Тратить энергию ему особенно не на что, разве что на восстановление запасов гликогена и жира. Отщепленные от пищи электроны заполняют митохондрии. Это опасно! Дыхательные цепи переполняются электронами, а

вокруг полно кислорода, так как поток крови не был отведен. Электроны легко покидают дыхательные цепи, образующиеся реактивные свободные радикалы могут повредить клетку. Как же справиться с этой проблемой?

Согласно Мартину Бренду из Кембриджа, для этого нужно *расходовать энергию*, направляя ее на поддержание работы всей системы в целом. Свободные радикалы особенно опасны, когда в дыхательной цепи нет потока электронов. Электроны передаются по цепи переносчиков, а когда те переполнены, поток электронов останавливается, и они начинают взаимодействовать с кислородом. Чтобы снова запустить поток электронов, обычно нужно потребление АТФ^[56]. Если нет потребности в АТФ, вся система застопоривается и становится реактивной. Это происходит, например, во время отдыха после сытного обеда. Решить проблему можно, например разобшив протонный градиент и производство АТФ. В части 2 мы сравнили это с плотиной гидроэлектростанции, у которой есть водосброс, предотвращающий затапливание при низком спросе. Вместо того чтобы проходить через АТФазу с образованием АТФ (главные шлюзовые ворота), некоторые протоны просачиваются обратно через другие поры в мембране (водоотводные каналы), и часть энергии градиента рассеивается в виде тепла. Разобшение протонного градиента поддерживает медленный поток электронов, компенсируя ущерб от свободных радикалов (смягчая угрозу наводнения). То, что такой механизм действительно защищает от связанного со свободными радикалами ущерба, было установлено в очень любопытном исследовании на мышцах Джоном Спикманом и его коллегами из Абердина, работавшими вместе с Мартином Брендом. Название статьи говорило само за себя: «Разобшение и выживание: мышечные особи с высоким уровнем метаболизма имеют большую степень митохондриального разобщения и живут дольше». Мы вернемся к этому в части 7, но если вкратце, то они живут дольше, потому что у них накапливается меньше повреждений, связанных со свободными радикалами.

У млекопитающих в состоянии покоя в виде тепла рассеивается примерно четверть протонного градиента. У рептилий тоже, но у них почти в пять раз меньше митохондрий в каждой клетке, и поэтому они производят в пять раз меньше тепла на грамм массы. Органы рептилий тоже относительно маленькие, поэтому у них в общей сложности меньше митохондрий, что приводит к десятикратной разнице в теплопродукции. У первых крупных млекопитающих утечка протонов могла генерировать достаточно тепла, чтобы существенно поднять температуру тела. Это было всего лишь побочным эффектом хорошей аэробной формы. После появления такого механизма теплопродукции отбор, возможно, начал поддерживать эндотермность ради нее самой, то есть ради того, чтобы не замерзать. У мелких млекопитающих ситуация несколько иная: чтобы производить достаточно тепла для поддержания температуры тела, им нужно улучшить теплоизоляцию и даже поднять уровень теплопродукции. Скорее всего, соответствующие адаптации возникали уже после приобретения эндотермности, иначе мы возвращаемся к вопросу, откуда она взялась. Иными словами, эндотермность, скорее всего, возникла у достаточно крупных млекопитающих, которые могли уравновесить теплопродукцию и теплоотдачу, а их более мелкие потомки должны были приобрести приспособления для сохранения тепла. Мелкие млекопитающие, например крысы, дополняют обычную теплопродукцию бурым жиром — тканью, богатой митохондриями и обеспечивающей организм дополнительным теплом. В этой ткани все протоны утекают через митохондриальные мембраны с выделением тепла. Это, в свою очередь, означает, что метаболическая активность мелких млекопитающих в состоянии

покоя коррелирует не с мышечной способностью к физической работе, а со скоростью теплоотдачи.

Эти соображения объясняют целый ряд загадок и возвещают окончательный конец мечтаний об универсальной константе (уровень метаболизма изменяется пропорционально массе в степени $\frac{3}{4}$ у всех животных). Теперь понятно, почему у мелких млекопитающих и птиц показатель степени составляет примерно $\frac{2}{3}$: большая часть уровня метаболизма связана у них не с мышечной работой, а с поддержанием температуры тела. А вот у крупных млекопитающих и пресмыкающихся производство тепла не стоит первым пунктом в списке задач (наоборот, им приходится справляться с проблемой перегрева), поэтому метаболическая энергия их органов должна соответствовать только потребностям мышц, а не теплопродукции. Поскольку максимальный уровень метаболизма изменяется у них пропорционально массе в степени 0,88, также изменяется и уровень метаболизма в состоянии покоя.

Это теория — а насколько животные ей соответствуют, зависит от других факторов, таких как питание, условия окружающей среды и видовая принадлежность. Так, например, сумчатые животные, а также все обитатели пустынь и все муравьеды имеют более низкий уровень метаболизма в состоянии покоя, чем большинство других млекопитающих. Можно предположить, что им нужно больше времени для восстановления сил после физической нагрузки (или они вообще стараются не напрягаться). Как правило, дело обстоит именно так [\[57\]](#). Такое впечатление, что пропорциональное изменение энергетической эффективности предоставляет потенциальную возможность, которую можно использовать по-разному: от наращивания аэробной силы у активных птиц и млекопитающих до «праздности» у хорошо защищенных животных, например броненосцев или черепах.

Первые шаги вверх по лестнице

Производство энергии в митохондриях позволяет эукариотическим клеткам быть больше бактерий: в среднем примерно в 10 тысяч — 100 тысяч раз. Большой размер приносит с собой энергетическую эффективность. В определенных пределах (которые, вероятно, определяются эффективностью «распределительных сетей») чем больше, тем лучше. Эта непосредственная выгода, проистекающая из непосредственного преимущества, вероятно, уравнивает непосредственные недостатки большого размера — необходимость иметь больше генов, больше энергии и улучшенную организацию. Эта выгода, возможно, помогла эукариотам сделать первые шаги вверх по лестнице восходящей сложности.

Пара загадок все еще не дает мне покоя, но, думаю, они объяснимы. Во-первых, часто говорят, что энергетическая эффективность не может быть мишенью естественного отбора, потому что большим животным нужно больше еды. Энергетическая экономия проявляется только на уровне отдельных клеток или в пересчете на грамм массы. Критики теории не преминут заметить, что естественный отбор, как правило, действует на особей, а не на граммы массы. Не спорю, но окружающая среда и потребности организма все же связаны с размером тела. Мы видели, что крыса в семь раз прожорливее человека: в пересчете на единицу массы ей нужно в семь раз больше пищи, чем нам. Однако она не сильнее и не быстрее «относительно» своей окружающей среды. Термин «относительно» в данном случае имеет вполне реальное наполнение. Ясно, что крыса не может убить буйвола, а мы можем,

как можем мы поймать и убить любое другое животное. Мир животных определяется их размером, и в нашем собственном мире нам нужно в семь раз меньше пищи в день, чем крысам. Соответственно, мы можем в семь раз дольше обходиться без пищи и воды. Масштаб нашего преимущества даже более очевиден, если учесть, сколько мы съедаем относительно собственной массы. Мышь, например, должна ежедневно съедать *половину* массы тела, иначе она умрет от голода, а ежедневно мы потребляем всего 2 % собственной массы. По-моему, это явное преимущество. Я не говорю, что преимущество размера всегда оказывается решающим. Маленький размер нередко выгоден, что нашло отражение в разнообразных эволюционных тенденциях. Однако энергетическая эффективность, связанная с большим размером, несомненно, оказала глубокое влияние на эволюцию эукариот.

Вторая загадка — это всеобъемлющий характер энергетического преимущества. Ранее в части 4 мы говорили в основном о млекопитающих и пресмыкающихся. Мы разложили энергетические сбережения на составляющие и пришли к выводу, что они предоставляют организму реальные возможности, а не следуют из ограничений фрактальной сети. С другой стороны, мы видели, что бактерии ограничены соотношением площади поверхности к объему, и это действительно ограничение, а не возможность. Есть ли преимущество размера у отдельных эукариотических клеток, например у амёб? Или у деревьев, или у креветок? Может быть, похоронив универсальную константу, мы потеряли и право делать какие-либо обобщения за пределами класса млекопитающих?

Не думаю. Я пока не приводил других примеров, потому что ответы на них менее очевидны, ведь млекопитающим и пресмыкающимся уделяли меньше внимания, чем другим животным. Тем не менее подозреваю, что большинство организмов, включая одноклеточных, получают те же выгоды. У более крупных организмов эти выгоды связаны со знакомым нам явлением — оптом дешевле. Как и в обществе, выгода зависит от затрат на установку и эксплуатацию оборудования, торговых издержек и т. д. Все они налагают ограничения на преимущества размера, но в пределах этих ограничений выгода все равно существенна. Дело в том, что живые организмы очень консервативны в принципах своего функционирования. В частности, они всегда имеют модульную организацию. Как отдельные клетки, так и многоклеточные организмы представляют собой мозаику функциональных частей. У многоклеточных дыхание или очищение от шлаков происходит в органах, а у одноклеточных — в органеллах, например в митохондриях. Модульные функции в пределах клетки — это, например, генетическая транскрипция, синтез белков, синтез мембран, закачивание солей, переваривание пищи, распознавание сигналов и реакция на них, производство энергии, перемещение, транспорт молекул и т. д. Думаю, что экономить за счет масштаба на уровне клеток можно не хуже, чем у многоклеточных организмов.

Настало время вернуться к уже затронутой проблеме числа генов. Мы говорили, что сложным организмам нужно больше генов, и обдумали гипотезу Марка Ридли о том, что накоплению генов и усложнению способствовало появление полового процесса. Однако мы видели, что ключ к усложнению — это, скорее всего, не половой процесс, во всяком случае, не он ограничивает число генов у бактерий и одноклеточных эукариот. Интересно, нельзя ли объяснить увеличение числа генов у эукариот с точки зрения энергетической эффективности более крупных клеток? Большие клетки, как правило, имеют большое ядро. Не исключено, что для сбалансированного роста во время клеточного цикла нужно примерно постоянное соотношение объема ядра к объему клетки (еще одна степенная зависимость!).

Это означает, что в процессе эволюции размер ядра, а с ним и содержание ДНК,

подстраивается к изменениям объема клетки для обеспечения оптимального функционирования. Значит, по мере увеличения размеров клеток их ядро тоже увеличивается и в нем становится больше ДНК, хотя эта лишняя ДНК необязательно кодирует большее число генов. Это объясняет С-парадокс, который мы обсуждали в главе 1, а также то, почему *Amoeba dubia* имеет в 200 раз больше ДНК, чем человек, хотя эта ДНК кодирует меньше генов.

Эту лишнюю («избыточную») ДНК часто считают мусором, и действительно, она может быть чисто структурной, но может и выполнять какую-то полезную функцию — от структурной поддержки хромосом до обеспечения участков связывания, регулирующих активность многих генов. Избыточная ДНК также служит сырьем для новых генов, закладывая основы сложности. Последовательности многих генов свидетельствуют, что они произошли от избыточной ДНК. Может быть, происхождение сложности было связано с такой простой вещью, как пропорциональное изменение размера? Как только у эукариотических клеток появились митохондрии, у большого размера появилось селективное преимущество. Большим клеткам нужно больше ДНК, а с ней пришло сырье для большего числа генов и большей сложности. Обратите внимание, что эта ситуация прямо противоположна ситуации у бактерий: жесткое давление отбора заставляет бактерии терять гены, а эукариотам, наоборот, выгодно их приобретать. Если Ридли прав, и половой процесс — способ отсрочить мутационный коллапс, то необходимость иметь больше ДНК при увеличении размера было тем самым давлением отбора, которое и привело к появлению пола.

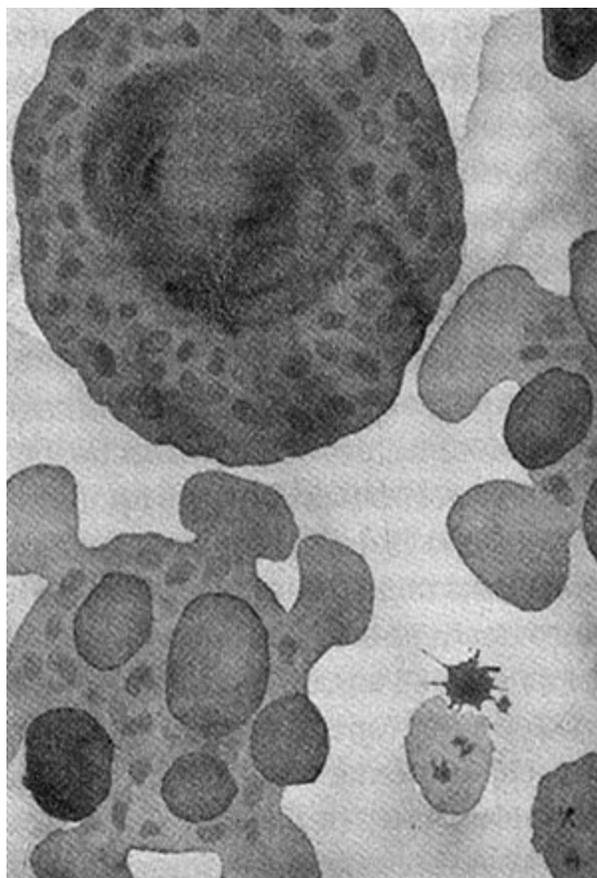
Для эукариотических клеток обладание митохондриями расширило жизненные возможности. Благодаря им большой размер из абсолютно невероятного стал вполне возможным, что перевернуло с ног на голову ограничения мира бактерий. С большим размером пришла и большая сложность. Но были и недостатки, связанные с конфликтом между митохондриями и содержащей их клеткой. Последствия этой долгой битвы тоже оказались глобальными, оставив на жизни неизлечимые глубокие шрамы, но даже эти шрамы обладали и созидательной и разрушительной силой. Без митохондрий не было бы клеточного самоубийства, но не было бы и многоклеточных особей; не было бы старения, но не было бы и разных полов. У темной стороны митохондрий было даже больше возможностей переписать сценарий жизни.

Часть 5

Убийство или самоубийство?

Трудное рождение индивидуума

Когда клетки тела изнашиваются или повреждаются, они погибают в результате насильственного самоубийства — апоптоза. Клетка распадается на части, они упаковываются и перевариваются. Нарушение механизмов апоптоза приводит к раку — конфликту интересов отдельных клеток и организма в целом. Видимо, апоптоз необходим для обеспечения целостности многоклеточных организмов, но почему независимые клетки согласились на гибель ради высшего блага? Сегодня апоптоз контролируется митохондриями, которые унаследовали машину смерти от своих предков-бактерий. Так неужели целостность индивидуума действительно родилась в борьбе не на жизнь, а на смерть?



Смерть от апоптоза: жить клетке или погибнуть, решают митохондрии

«Я мыслю, следовательно, я существую», сказал Декарт. Так и хочется спросить: «Но что такое я?» Природа индивидуума, долгое время ускользавшая от философов и ученых, начала проясняться только недавно. Можно сказать, что индивидуум — это организм, состоящий из генетически идентичных клеток, которые специализированы для выполнения разных задач

на благо организма в целом. С эволюционной точки зрения вопрос стоит так: почему эти клетки обуздали свои эгоистичные интересы и альтруистично сотрудничают в составе организма? Конфликты на разных уровнях организации — между генами, органеллами и клетками — неизбежны, но, как ни парадоксально, без этих междоусобных войн, возможно, никогда не возникли бы прочные связи клеток в пределах особи. Такие конфликты подхлестнули эволюцию молекулярной «полиции», которая обуздывает эгоистичные интересы примерно так, как правосудие обеспечивает приемлемое поведение членов общества. Центральным моментом полицейского контроля в организме является программируемая клеточная смерть — *апоптоз*. Апоптоз регулируется митохондриями, что наводит на мысль о том, что именно они сыграли ключевую роль в возникновении индивидуума. В этой части книги мы увидим, что в туманной глубине эволюционных времен митохондрии действительно были тесно связаны с возникновением многоклеточных особей.

По поводу эгоистичных генов, альтруизма и пределов естественного отбора было излито немало яда. В основе споров, заставивших научное сообщество позабыть о приличиях, лежал простой вопрос: на что действует естественный отбор? Действует ли он на гены, особей, группы особей (например, родственников) или на вид в целом? Внимание к этой проблеме привлекла прекрасно написанная работа Веро Винн-Эдвардса «Распространение животных в связи с общественным поведением» (1962 г.). Он объяснял многие аспекты общественного поведения не отбором на уровне особей, как считал Дарвин, а отбором на уровне вида. Поведение — это только вершина айсберга. Казалось, с такой точки зрения легче объяснить и многие другие особенности. Например, старение не приносит особи никакой пользы (какой нам прок от старости и смерти?), но вполне полезно для вида в целом, так как приводит к обновлению популяции, предотвращая скученность и ограничивая потребление ресурсов. Отдельной особи нет никакой пользы и от существования двух полов, так что в качестве взятки к полу прилагается острое эротическое наслаждение (просто удовольствия, надо полагать, было бы недостаточно). Чтобы произвести на свет одного потомка, при половом размножении часто нужны два родителя, то есть затраты вдвое больше, чем при делении пополам, и это не говоря о сложностях, связанных с поиском партнера. Хуже того, половой процесс приводит к случайному перераспределению тех самых генов, которые обеспечили успех родителей, и, следовательно, является потенциальной обузой. Его очевидная ценность заключается в быстром распространении изменчивости и полезных адаптаций в популяции, а это выгода для вида в целом.

Реакцию на эти идеи часто называют ультрадарвинизмом, но это пренебрежительное клеймо несет мало смысла. Как, спрашивается, работает отбор на уровне вида? Можно назвать несколько возможных путей. Например, быстрый оборот популяции может приводить к повышению темпов эволюции, что может быть выгодно для одного вида в противовес другому в быстро меняющихся условиях (например, во время глобального потепления или после удара метеорита). Еще одна возможность, которую Ричард Докинз называет «эволюция способности эволюционировать», связана с генетической «гибкостью» вида. В некоторых видах заложены большие способности к эволюции, выраженные в их морфологии и поведении, чем в других. В большинстве случаев, однако, «слепота» эволюции означает, что отбор на уровне вида просто не может работать. Пол — сложное явление, возникшее не за один день. Если преимущества от существования полов имеет только вид как целое, и если эти преимущества начинают проявляться только тогда, когда пол сформировался окончательно, что происходит, пока этот признак (пол) формируется? Те

особи в популяции, которые сделают первый шаг в сторону приобретения пола, будут уничтожены естественным отбором прежде, чем получат какие-либо преимущества, потому что будут нести двойные затраты, связанные с полом, и страдать от случайного перераспределения полезных признаков. Или вот другой пример: нестареющие особи передадут потомству свои препятствующие старению гены, и те будут доминировать в популяции просто потому, что их носители имеют больше времени на передачу их потомкам. Таким образом, с одной стороны, казалось, отбор может работать на уровне вида лишь ограниченным числом способом, а с другой — что некоторые «самоотверженные» признаки могли возникнуть только за счет отбора на уровне вида.

Начиная с 1960-х гг., Уильям Хамильтон, Джордж К. Уильямс, Джон Мейнард Смит и другие пытались объяснить альтруистичные признаки отбором на уровне особей, родственных групп или генов. Новый подход свелся к математическим исследованиям *совокупной приспособленности*, суть которой хорошо суммировал Джон Б. С. Холдейн в спорах за кружкой пива: «Готов ли я пожертвовать жизнью ради спасения брата? Нет, но я готов его пожертвовать ради спасения двух братьев, четырех племянников или восьми двоюродных братьев». (Обоснование: 50 % генов у него общие с братьями, 25 % — с племянниками и 12,5 % — с двоюродными братьями, так что распространенность его генов, по крайней мере, не понизится). Немало желчи изливалось на такие нагруженные смыслом термины, как «эгоистичный». В биологии они имеют специальное определение, но в повседневной жизни насыщены эмоциональными обертонами. Книга Ричарда Докинза «Эгоистичный ген» вдохновляла или, напротив, приводила в бешенство целое поколение, и во многом потому, что была так блестяще написана. Каждый читатель ощущал беспощадную логику вывода: живые организмы — одноразовые машины выживания их генов, смертные марионетки в руках практически бессмертных кукольников-генов. Единственный здравый подход к эволюции, говорит Докинз, предполагает, что мы должны прекратить заниматься самолюбованием и посмотреть на динамику популяций с точки зрения генов.

Мысль о том, что ген является «единицей отбора», критиковалась с самых разных сторон. Чаще всего критики утверждали, что гены невидимы для естественного отбора: они представляют собой инертные куски телеграфной ленты, которые всего лишь кодируют белки или РНК. Более того, отношения между геном и белком, который им кодируется, неоднозначны. Один и тот же ген можно разбить на части по-разному, так что он будет кодировать несколько разных белков; кроме того, теперь мы знаем, что многие белки выполняют не одну, а много функций. В ряде случаев один и тот же ген может оказывать прямо противоположное действие. Классический пример: один и тот же ген предохраняет от малярии, если присутствует в половинной дозе (в гетерозиготном состоянии), но вызывает серповидно-клеточную анемию в двойной дозе (в гомозиготном состоянии). Все это так, но ничего из сказанного не умаляет способности ориентированного на гены подхода объяснять эволюционные тенденции. Объектом отбора может быть особь, но только гены передаются следующему поколению. Ключ к понятию «эгоистичный ген» в том, что при половом размножении ни особь, ни ее отдельные клетки, ни даже хромосомы не переходят в следующее поколение. Тела исчезают и возникают вновь, недолговечные и неповторимые, как облака. Только гены, словно древние горы, пребывают в веках. С точки зрения популяции в эволюционном времени изменения частот генов — лучший способ количественной оценки эволюции. В некоторой степени это математическая подпорка сложной проблемы, но это также и правда, какой бы горькой она ни была.

С точки же зрения эгоистичных генов возникновение индивидуума — не проблема. Если конгломерат клеток, который мы называем телом, передает свои гены следующему поколению, то эти гены будут успешны, а гены, обладатель которых не смог их передать, не будут. Тело — продукт генов, сотрудничающих ради собственных эгоистичных интересов, а именно — как можно более широкого копирования. Докинз говорит об этом совершенно ясно: «Некоторые люди прибегают к метафоре, говоря, что тело — это колония клеток. Я предпочитаю считать тело колонией генов, а клетку — удобным рабочим участком химической промышленности генов»^[58].

Суть проблемы эгоистичного гена в том, что только ген передается из поколения в поколение. Поэтому он является самой стабильной эволюционной единицей: ген — это «репликатор». Докинз поясняет, что это относится только к организмам, размножающимся половым путем, то есть к большинству эукариот, хотя и не ко всем. Применительно к бактериям эта концепция не имеет такой же силы, потому что они размножаются бесполом путем. В данном случае *можно* сказать, что отдельная клетка переходит из поколения в поколение, а накопление мутаций означает, что сами гены все же меняются. Собственно говоря, в стрессовых условиях бактерии могут даже ускорять частоту мутаций в генах. Поэтому не совсем понятно, на что действует отбор у бактерий — на гены или на клетку в целом. Во многих отношениях именно клетка является репликатором.

Мутации необязательно меняют фенотип (внешний вид или функцию организма), но они по определению меняют сам ген, и даже могут до неузнаваемости исказить его последовательность, хотя для этого должны пройти эпохи. Мутации накапливаются потому, что многие из них не влияют или почти не влияют на функции, и поэтому естественный отбор «не замечает» их (нейтральные мутации). Большинство генетических различий между людьми, в среднем одно различие на каждые 1000 «букв» ДНК (всего — миллионы букв), скорее всего, являются результатом нейтральных мутаций. Когда мы рассматриваем очень разные виды, две последовательности могут различаться настолько, что практически невозможно усмотреть в них какое-либо родство, если не принять во внимание весь спектр промежуточных форм (более близкородственных видов). Тогда можно увидеть, что якобы неродственные гены на самом деле находятся в состоянии родства. Физическое строение и функции белков, кодируемых абсолютно непохожими генами, часто удивительно хорошо сохраняется в процессе эволюции, несмотря на существенные изменения аминокислотных компонентов. Очевидно, строение и функции белка подвергаются действию отбора, в то время как нуклеотидная последовательность гена может быть относительно пластичной. Представьте, что вы вернулись в компанию, где работали прежде: никто из ваших бывших коллег там уже не работает, но организационно-правовая форма, административные структуры и общий дух остались точно такими, какими вы их помните.

Поскольку гены могут меняться, а клетка и ее составные части, по сути, не меняются, бактериальную клетку можно считать более устойчивой эволюционной единицей, чем ее гены. Например, цианобактерии («изобретатели» фотосинтеза), несомненно, модифицировали свои генетические последовательности с течением эволюции, но, как говорят ископаемые свидетельства, за миллиарды лет почти не изменились внешне. Если, как утверждал Докинз, худший враг эгоистичного гена — эта конкурирующая (полиформная, или измененная) форма того же гена, то нейтральные мутации, искажая гены, путают им все карты. По мере накопления нейтральных мутаций генетические последовательности расходятся. Один и тот же ген может иметь миллионы разных форм (у разных видов), и все

эти формы в той или иной степени искажены. Этот факт лежит в основе любых построений, основанных на расхождении генов. Итак, эволюция противопоставляет случайную силу мутаций, которые все время искажают генетические последовательности, превращая эгоистичный ген в его злейшего врага и эгоистичные интересы генов, которые «хотят» точно копировать самих себя.

О том, что ген не является «единицей отбора» у бактерий, свидетельствует еще целый ряд фактов. Говорят, что при клональном размножении все гены передаются «скопом», так что их судьба является общей с судьбой клетки. Это не совсем так. Во-первых, бактерии меняются генами, а во-вторых, они часто оказываются жертвой вирусов-бактериофагов, которые «заряжают» их эгоистичной ДНК. Тем не менее, в то время как эукариоты напичканы «паразитической» ДНК («эгоистичными» последовательностями, бесполезными для организма в целом), бактерии имеют маленькие геномы и почти лишены «паразитической» ДНК. Как мы видели в части 3, бактерии теряют лишнюю ДНК, включая функциональные гены, потому что это ускоряет их размножение. «Эгоистичных» генов то и дело наказывают изгнанием в недружественную окружающую среду. Возможно, горизонтальный перенос генов у бактерий стоит считать диверсией со стороны эгоистичных генов, но, в общем, он продолжается только до тех пор, пока клетке нужны дополнительные гены, а потом они снова теряются наряду с любыми другими ненужными генами. Не сомневаюсь, что при желании все это можно истолковать с точки зрения теории эгоистичного гена, но, по-моему, такое поведение гораздо проще объяснить с точки зрения издержек и выгод самих клеток.

Есть еще один аспект, в котором именно клетку, по крайней мере клетку бактерий, логичнее рассматривать в качестве эгоистичной единицы. Дело в том, что гены кодируют не клетки, а аппарат, который их создает. Они кодируют белки и РНК, а они потом строят все остальное. Это не мелочная придирка, а существенная разница. Все клетки, даже бактериальные, имеют сложнейшую структуру, и чем больше мы их изучаем, тем лучше понимаем, что от нее зависит функционирование клетки. Мы уже убедились в части 2, что клетки — это не мешки с ферментами. Как ни странно, в генах, по-видимому, нет ничего, что кодировало бы *структуру* клетки. Например, мембранные белки направляются в конкретные мембраны за счет хорошо известных кодирующих последовательностей, но никакие последовательности не указывают, как создать такую мембрану с нуля, и не определяют, где ее нужно создать: липиды и белки добавляются к уже существующим мембранам. Сходным образом новые митохондрии всегда образуются путем деления старых; их нельзя создать на ровном месте. То же самое относится, например, к центриолям — тельцам, принимающим участие в формировании микротрубочек цитоскелета при делении клетки.

Это значит, что на фундаментальном клеточном уровне природа определяет воспитание, а воспитание — природу. Иными словами, гены целиком и полностью завязаны на существование клетки, а она может быть создана только за счет действия генов. Соответственно, гены *всегда* передаются в клетке, например в яйцеклетке или в бактерии, и *никогда* не передаются «отдельным пакетом». Вирусы, а они-то как раз и представляют собой «отдельный пакет», «оживают», только получив доступ к механизму существующей клетки. Вот как это сформулировал примерно двадцать лет назад выдающийся микробиолог Фрэнклин Харольд (мы с ним уже встречались в части 2 книги), и с тех пор почти ничего не изменилось:

«Геном — единственное вместилище наследственной информации, и именно он определяет форму, а окружающая среда лишь вносит мелкие корректировки. Но в попытках разобраться, как именно геном это делает, мы открываем одну китайскую коробочку за другой, а последняя коробочка в наборе оказывается пустой. Продукты генов поступают в уже имеющийся организованный матрикс, который состоит из образовавшихся раньше продуктов генов, а функциональная экспрессия генов зависит от места, где они оказываются, и от сигналов, которые они получают. Форма не прописана однозначно ни в одном из сигналов, но подразумевается сочетанием сигналов с определенным структурным контекстом. В конечном счете, только клетки делают другие клетки».

Подведем итог: есть много причин считать эгоистичной единицей эволюции бактериальную клетку, а не ее гены. Может быть, как говорил Докинз, с появлением пола у эукариот все изменилось, но если мы хотим понять глубинную подоплеку эволюции, мы должны присмотреться к бактериям, два миллиарда лет царившим на Земле.

Эти различия в подходах проясняют, почему самыми выдающимися критиками теории эгоистичного гена были микробиологи, например Линн Маргулис. На самом деле, Маргулис откровенно критиковала математический неodarвинизм в целом. Она даже сравнивала его с френологией — викторианской заикленностью на связи между формой черепа и преступными наклонностями — и утверждала, что неodarвинизм придет к столь же бесславному концу.

Чувствуется, что концепция эгоистичного гена вызывает у Маргулис отвращение, но дело не только в этом. Бактерии действительно ведут себя более прилично: они не поедают друг друга, а образуют гармоничные сообщества. Укоренившееся представление о бактериях как зловредных патогенах ложно. Маргулис считала, что эволюция, в общем, бактериальное дело, и ее можно объяснить сквозь призму взаимного сотрудничества бактериальных консорциев, в том числе эндосимбиозов, включая тот, что дал начало эукариотической клетке. Эти консорции хорошо подходят бактериям, потому что хищническое поведение у них не окупается. Как мы видели в части 3, процесс дыхания через клеточную мембрану не дает появиться крупным бактериям, способным физически захватывать другие клетки. Для бактерий существенно, кто быстрее растет, а не у кого больше пасть. Учитывая, что в бактериальных экосистемах пищи всегда мало, бактериям выгоднее питаться экскрементами других бактерий, а не драться с ними за ресурсы. Если одна бактерия живет за счет сбрасывания глюкозы с образованием молочной кислоты, другая может окислять молочную кислоту до углекислого газа, третья — превращать углекислый газ в метан, четвертая — окислять метан и т. д. Жизнь бактерий — постоянная переработка отходов производства, а это проще всего делать, объединившись.

Стоит припомнить, что даже кооперативные партнерства имеют шанс на долгосрочное существование только в том случае, если они более выгодны партнерам, чем независимая деятельность. Что бы мы ни имели в виду, говоря об успехе — выживание клеток или выживание генов, — виден лишь результат, то есть клетки или гены, которые оказались успешнее других. Клетки, альтруизм которых простирается настолько далеко, что они умирают ради других, исчезают без следа. Так многие юные герои, защищавшие свою страну и павшие в бою, были оплаканы родными, но сами не оставили потомства. Я имею в виду, что сотрудничество не всегда альтруистично. И все же взаимоотношения бактерий далеки от традиционного представления о животных нравах, которое выразил Теннисон в строке об окровавленных клыках и когтях природы. Может быть, среди бактерий и нет взаимопомощи,

но нет и агрессии; по крайней мере, их нравы не наводят на мысль об окровавленном оскале.

Это различие между бактериальным и эукариотическим миром отчасти объясняет раскол между Маргулис и неodarвинистами, такими как Докинз. Как мы видели, идеи Докинза об эгоистичных генах звучат довольно сомнительно, если попробовать приложить их к бактериям (сам Докинз и не пытался этого делать). Однако Маргулис считает, что весь узорный покров эволюции сплетен бактериями. Они вошли в нашу плоть и кровь, определяя даже наше сознание за счет тонких сетей микротрубочек в мозге. На самом деле, вся биосфера представлялась Маргулис плодом сотрудничества бактерий, и это нашло отражение в «гипотезе Геи», предложенной ею вместе с Джеймсом Лавлоком. В своей последней книге «Приобретение геномов: теория происхождения видов», написанной в соавторстве с сыном, Дорионом Саганом, Маргулис утверждает, что даже у растений и животных новые виды образуются, как у бактерий, в процессе слияния геномов, а не в результате постепенного расхождения, как считал Дарвин и считают современные биологи. Возможно, теория слияния геномов справедлива в ряде конкретных случаев, но в основном она отстывает под давлением тщательного эволюционного анализа последних ста лет. Отвергая неodarвинизм, Маргулис намеренно настраивает против себя большинство традиционных эволюционистов^[59]. Мало кто из них выказывает такое терпение, как покойный Эрнст Майр, предпославший книге Маргулис мудрое предисловие.

В нем он хвалит изложенное в книге видение бактериальной эволюции, но осторожно предупреждает читателя, что идеи Маргулис неприменимы к подавляющему большинству многоклеточных организмов, включая все 9000 видов птиц, которыми долгие годы занимался он сам. Половое размножение означает, что гены конкурируют за место на хромосомах, а после возникновения хищничества у эукариот природа, как ни печально, действительно обзавелась окровавленными клыками и когтями.

Учитывая концептуальное расхождение в подходах, забавно, что, когда дело доходит до особи, взгляды Докинза и Маргулис не слишком отличаются. Как мы видели, Докинз считал индивидуум колонией сотрудничающих генов, а Маргулис — колонией сотрудничающих бактерий, которую можно считать колонией сотрудничающих бактериальных генов. Как Докинз, так и Маргулис считают индивидуум сущностью, основанной на сотрудничестве. Вот что пишет Докинз в замечательной книге «Рассказ предка»: «Моя первая книга, „Эгоистичный ген“, могла бы называться „Сотрудничающий ген“ — и ни слова в самой книге менять бы не пришлось. <...> Эгоизм и сотрудничество — две стороны дарвиновской медали. Каждый ген стремится к собственному эгоистичному благополучию, сотрудничая с другими генами в своей среде — пуле генов, перемешиваемом половым процессом, — с целью построения общих тел».

Однако эти идеи, ставящие во главе угла сотрудничество, затевают конфликт между разными эгоистичными сущностями, из которых состоит особь, в частности между клетками и митохондриями. Хотя такой конфликт прекрасно согласуется с философией Докинза, в «Эгоистичном гене» он не стал развивать эту мысль. Она нашла отражение в следующей книге Докинза «Расширенный фенотип», а в 1980-х и 1990-х гг. — в работах биолога Лео Бусса и других ученых. Сосредоточив внимание на таких конфликтах и их разрешении, эволюционные биологи поняли, что колонии клеток (или, если хотите, генов) не являются истинными индивидуумами, а образуют менее прочную ассоциацию, в которой отдельные клетки все еще способны к независимым действиям. Многоклеточные животные, такие как губки, могут распадаться на части, а каждая часть может дать начало новой колонии.

Общность цели преходяща, потому что судьба отдельных клеток не связана намертво с судьбой многоклеточной колонии.

У истинных особей такое своеволие жестоко подавляется. Эгоистичные интересы клеток подчинены общей цели. Для этого используются разные средства, в том числе раннее отделение клеток зародышевой линии. Оно приводит к тому, что подавляющее большинство клеток тела (так называемые соматические клетки) не передают потомству свои гены напрямую и могут, так сказать, лишь зачарованно следить за тем, как это делают клетки зародышевой линии. Подобный вуайеризм был бы невозможен, если бы все клетки тела не были бы связаны едиными генами, то есть не происходили бы от одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) путем бесполого размножения. Клетки зародышевой линии тоже не передают свои гены непосредственно следующему поколению, но передают их точные копии, что тоже неплохо, а по большому счету вообще то же самое. Но политики пряника иногда недостаточно, и иногда приходится прибегать к политике кнута. Эгоистичные конфликты между самими клетками, пусть и генетически идентичными, может разрешить жесткое полицейское государство, сравнимое разве что с Советским Союзом сталинских времен. Нарушителей не преследуют по закону, а физически уничтожают.

Эта драконовская система приводит к тому, что естественный отбор перестает выбирать между независимыми сущностями, составляющими особь, и начинает действовать на новом, более высоком уровне, то есть выбирать между соперничающими особями. Однако тень былых раздоров лежит даже на самых крепких, на первый взгляд, телах. Она напоминает о том, что единство индивидуума было завоевано с трудом, а вот утратить его очень легко. Одной такой тенью прошлого является рак. Рак и уроки, которые можно из него извлечь, мы обсудим в следующей главе.

11. Конфликт в теле

Рак — жуткий призрак конфликта, раздирающего индивидуума изнутри. Одна клетка вдруг выходит из-под централизованного контроля и начинает размножаться на бактериальный манер. Последовательность событий на молекулярном уровне может служить одной из самых лучших иллюстраций естественного отбора в действии. Посмотрим же, что происходит при раке.

Часто, хотя и не всегда, рак возникает в результате генетических мутаций. Одной мутации, как правило, недостаточно. Клетка должна накопить от восьми до десяти мутаций в довольно специфичных генах. Только после этого она трансформируется в злокачественную клетку, которая ставит свои интересы выше интересов тела. Генетические мутации обычно накапливаются с возрастом случайным образом, но только особое сочетание приводит к возникновению рака: в основном мутации должны затрагивать две определенные группы генов: онкогены и гены-супрессоры опухолей. Эти гены кодируют белки, контролирующие нормальный клеточный цикл — то, как клетки растут или умирают в ответ на сигналы из определенных источников.

Продукты онкогенов в норме сигнализируют клетке, что она должна делиться в ответ на конкретный стимул (например, чтобы заменить мертвые клетки после инфекции), но при раке выключатель этих клеток «западает» в положении «включено». Напротив, продукты генов-супрессоров опухолей в норме сдерживают неконтролируемое деление клетки. Они аннулируют сигналы к пролиферации, заставляя клетку прекратить деление или принуждая ее к самоубийству. При раке они «западают» в положении «выключено». В клетках есть обширная система проверок и контроля, и именно поэтому нормальная клетка превращается в злокачественную клетку, как правило, только после накопления 8–10 мутаций. Некоторые люди с генетической предрасположенностью к раку наследуют часть мутаций от родителей, поэтому пороговое число «новых» мутаций, которые должны накопиться, прежде чем начнется рак, у них ниже.

Трансформированные клетки перестают откликаться на приказы тела. Размножаясь, они превращаются в опухоль. Не любая опухоль — это рак; разница между доброкачественной и злокачественной опухолью огромна. Прежде всего, чтобы диаметр опухоли превысил пару миллиметров, ей нужно питание. Опухолевым клеткам недостаточно медленного поглощения питательных веществ через поверхность, им нужно внутреннее кровоснабжение. Для этого они должны производить определенные химические посредники (факторы роста) в определенном количестве. Они будут стимулировать прорастание в опухоль новых кровеносных сосудов. Дальше опухоль должна переварить окружающие ткани, чтобы освободить себе пространство для роста. Для этого опухолевые клетки выделяют сильно-действующие ферменты, разрушающие тканевую структуру. Вероятно, самая страшная стадия процесса — переход к *метастазированию*, то есть к распространению опухоли в другие части тела. Для этого нужно определенное сочетание почти взаимоисключающих свойств. Клетки должны быть достаточно «скользкими», чтобы покинуть опухоль, но достаточно «липкими», чтобы закрепиться на стенках кровеносных сосудов в других частях тела. Они должны ускользнуть от внимания иммунной системы во время прохода по кровеносным или лимфатическим сосудам, и часто им это удается, потому что они маскируются, сбиваясь в кучки, несмотря на свою скользкую поверхность. Прибыв

на место, клетки должны проникнуть через стенки сосудов в ткань и там остановиться. Наконец, на протяжении всего пути они должны сохранить способность к пролиферации, ведь только тогда они смогут основать аванпост рака в другом органе.

К счастью, лишь немногие клетки обладают диалектическими качествами, необходимыми для метастазирования. Тем не менее мало кто из нас не сталкивался с раком, если не лично, то у родных или знакомых. Как же клеткам удается приобрести необходимые качества? Дело в том, что раковые клетки *возникают* путем естественного отбора. На протяжении жизни клетки в ее генах происходят сотни мутаций, и некоторые из них затрагивают гены, контролирующие клеточный цикл. Тогда клетка сбрасывает оковы, в норме не дающие ей прорасти. Скоро это уже не одна клетка, а колония клеток, и все они мутируют. Многие мутации нейтральные, другие вредные, но со временем какие-то из них, а потом и следующие, подтолкнут клетку к злокачественному росту. Всякий раз потомки клетки пролиферируют: одиночный мутант дает начало популяции клеток, а потом ее вытесняет следующая клетка, адаптированная к следующему шагу. За несколько лет или даже месяцев рак захватывает тело. У раковых клеток нет будущего; как и мы сами, они обречены на смерть. Они просто делают то, что должны, а именно растут и меняются, покорные неумолимой логике изменчивости и отбора.

Что является единицей отбора при раке — ген или клетка? Как мы видели на примере бактерий, более логично считать эгоистичной единицей сами раковые клетки. Они размножаются не половым путем, а бесполом, как бактерии. Их гены могут меняться быстрее, чем фенотип: по внешнему виду раковой клетки под микроскопом, как правило, можно сказать, откуда она взялась. Исследовав опухоль в легком, как правило, можно сказать, является ли она первичной (то есть возникла из клеток легкого) или вторичной, то есть возникла из клеток другой ткани, например молочной железы, и переместилась в легкое за счет метастазирования. Во втором случае она сохраняет ряд атавистических признаков клеток молочной железы, например способность к производству гормонов. В то же время раковые клетки известны своей генетической неустойчивостью: их хромосомы теряются, «ломаются», причудливо сплетаются. Таким образом, раковые клетки некоторое время сохраняют прежнее обличье, а их гены меняются до неузнаваемости за счет мутаций и перетасовок. Если здесь и есть «эгоистичная» эволюционная единица, то это клетка, которая преодолевает все препятствия и в конце концов убивает хозяина — путь, предсказанный судьбой, почти как у Макбета.

В контексте рака слово «эгоистичный» звучит неубедительно. Злокачественная опухоль никоим образом не стремится к свободе. Она просто впадает в детство, возвращаясь в те времена, когда не было особи и все клетки делали что хотели. В этом смысле рак хорошо иллюстрирует бессмысленность эволюции. Клетки размножаются, а те, что размножаются успешнее всех, оставляют больше потомков. Точка. Трудно приписать раку какой-то высший смысл, это абсолютно бессмысленный процесс. Какой контраст с бактериальной инфекцией — еще одним хорошим примером эволюции в микрокосме! При размножении бактерий тоже складывается впечатление отлаженного механизма, но там четко просматривается цель. Мы можем ужасаться инфекциями, но бессмысленными их не назовешь: у бактерий есть жизненный цикл, задача, будущее. Они не обречены, ведь погубив одно существо, они заразят другие. (Конечно, это мнимая разница — на самом деле ни у бактерий, ни у раковых клеток «цели» нет, — но пример хорош. Раковые клетки не могут пережить тело, и поэтому переходящая природа их успеха особенно очевидна.)

Рак, при всей его бессмысленности, по крайней мере, хорошо иллюстрирует препятствия на пути к рождению индивидуума. Если сегодня раковые клетки могут чинить беззаконие, какая надежда была у первых многоклеточных индивидуумов? Клетки-дезертиры тогда имели шансы выжить в одиночестве. Как же первые индивидуумы подавили мятежные склонности собственных клеток? Возможно, они, как и мы сегодня, убивали нарушителей за счет механизма программируемой клеточной смерти, или апоптоза, вынуждая клетки-диссиденты к самоубийству. Апоптоз есть даже у организмов, которые проводят часть времени как независимые свободноживущие клетки, а часть — в составе колонии. Встает вопрос: как и почему возник апоптоз у одноклеточных организмов? С какой стати потенциально независимая клетка «согласилась» на самоубийство?

Многое из того, что мы знаем об апоптозе, стало известно из исследований его роли при раке. Чем больше мы узнаем, тем лучше осознаем, что главную роль в апоптозе играют митохондрии. А если мы проследим путь этого процесса из глубины времен, то окажется, что апоптоз эволюционировал у первых эукариот из попыток митохондрий и содержащих их клеток-хозяев манипулировать друг другом, причем в те далекие времена, когда даже колониальные организмы были еще редкостью.

Хроника предсказанной смерти

У клеточной смерти есть два обличия: некроз — насильственная, неожиданная, моментальная гибель от удара ножа (агония, кровавые пятна на ковре), и апоптоз — заранее обдуманное самоубийство (порошок цианистого калия, тихий стук падающего тела). Апоптоз не оставляет улик, и такая манера разделяться с диссидентами вполне соответствует тоталитарному режиму организма. Напротив, смерть от некроза вызывает воспалительную реакцию — расследование поджога, в ходе которого полиция находит другие тела и которое еще долго вызывает общественные волнения.

Как ни странно, биологи далеко не сразу признали важность апоптоза. Биология, в конце концов, это изучение жизни, и в некотором смысле смерть как отсутствие жизни не входит в сферу ее интересов. Многие первые сообщения о программируемой клеточной смерти считались любопытными курьезами, не более. Одним из первых (в 1842 г.) апоптоз описал немецкий революционер, ученый и философ-материалист Карл Фохт, бежавший в Женеву от политического преследования. Несколько позже он стал мишенью блестящего политического памфлета Карла Маркса «Герр Фохт» (1860 г.) из-за своих отношений с Наполеоном III. Но не будем углубляться в политику, а вспомним лучше его скрупулезное исследование метаморфоза жабы-повитухи из головастика во взрослую особь. Фохт использовал микроскоп, чтобы проследить судьбу нотохорда — гибкого, примитивного позвоночника головастика. Его интересовал вопрос, превращаются ли клетки нотохорда в позвоночник взрослой жабы, или они исчезают, а позвоночник формируется за счет новых клеток? Выяснилось, что верен второй ответ: клетки нотохорда погибают (как мы теперь знаем, за счет апоптоза), а их место занимают новые клетки.

Другие ученые XIX в. тоже обращали внимание на апоптоз в связи с метаморфозом. Август Вайсманн, великий немецкий основоположник эволюционной биологии, заметил в 1860-х гг., что в процессе превращения гусеницы в бабочку многие клетки тихо погибают. Как ни странно, он не стал увязывать этот факт со старением и смертью, хотя именно исследования на эти темы впоследствии принесли ему известность. Большинство

последующих описаний клеточной смерти тоже были сделаны эмбриологами и затрагивали изменения, происходящие во время развития. Был открыт удивительный факт: у эмбрионов рыб и цыплят погибают целые популяции нейронов. У нас, кстати, тоже. В некоторых областях мозга более 80 % нейронов, образующихся на ранних стадиях развития, исчезают еще до рождения! Клеточная смерть позволяет исключительно точно смонтировать электропроводку мозга: между конкретными нейронами образуются функциональные связи, а на их основе образуются нейронные сети. Многие эмбриологические процессы хочется уподобить ваянию из камня. Как скульптор отсекает ненужные кусочки от глыбы мрамора, чтобы создать прекрасную статую, так и тело создается за счет изъятия, а не добавления. Наши пальцы, например, образуются за счет запланированной смерти клеток в промежутках между пальцами, а не за счет удлинения зачатков.

У лапчатых птиц, например уток, некоторые клетки в промежутках не погибают, и на лапах остаются перепонки.

Важность апоптоза у взрослых организмов оценили гораздо позже. Сам термин предложили Джон Керр, Эндрю Уайли и Аластер Керри (Университет Абердина) в 1972 г. Придумать его помог им Джеймс Кормак, профессор древнегреческого языка из того же университета («апоптоз» означает «опадание листьев»). Впервые этот термин был использован в названии их статьи в «Британском онкологическом журнале»: «Апоптоз как фундаментальный биологический феномен с множественными функциями в регуляции кинетики тканей». Кстати, Гиппократ обозначал словом «апоптоз» отмирание поврежденных фрагментов костей, а Гален называл так отпадание струпов.

Джон Керр заметил, что размер печени у крыс не постоянен. Он динамически меняется с изменениями тока крови. Если поток крови в определенных долях печени нарушается, это компенсируется их уменьшением, а уменьшаются они по мере того, как клетки погибают за счет апоптоза (это занимает недели). Напротив, при восстановлении кровотока клетки начинают размножаться, и соответствующие доли постепенно увеличиваются в весе (время восстановления, опять же, исчисляется неделями). Такая эквилибристика происходит везде. В человеческом организме ежедневно умирают, заменяясь новыми, примерно 10 миллиардов клеток. Это не внезапная насильственная смерть, а тихая и незаметная смерть от апоптоза, когда соседние клетки *подъедают* все свидетельства гибели. То есть апоптоз уравнивает клеточное деление. Из этого следует, что он не менее важен для нормальных физиологических процессов, чем деление клеток.

Керр, Уайли и Керри показали, что апоптоз протекает практически одинаково в совершенно разных обстоятельствах: при нормальном эмбриональном развитии и при тератогенезе (нарушениях формирования эмбриона), в здоровых тканях взрослого организма, при раке и при регрессии опухоли, а также при усадке ткани, связанной с неиспользованием или старением. Апоптоз также играет важнейшую роль в иммунном ответе организма. Клетки иммунной системы, действующие против тканей собственного тела, во время развития совершают апоптоз, что позволяет иммунной системе различить «свое» и «чужое». После этого клетки иммунной системы используют свои особенности для того, чтобы заставить поврежденные или зараженные клетки тоже совершать апоптоз. Такой скрининг позволяет уничтожить раковые клетки до того, как они начнут пролиферировать.

Последовательность событий при апоптозе отрежиссирована до мельчайших подробностей. Клетка сжимается, на ее поверхности появляются выросты, похожие на пузырьки. ДНК и ядерные белки (хроматин) конденсируются рядом с ядерной мембраной.

Наконец, клетка распадается на апоптотические тельца (мелкие, окруженные мембраной структуры), а клетки иммунной системы подбирают их. По сути дела, клетка сама разделяет себя на кусочки, а другие клетки тут же поедают их; такой вот не афишируемый каннибализм. Учитывая все это, становится понятно, что для апоптоза нужна энергия. Клетка не может совершить апоптоз, если не располагает достаточным количеством АТФ. Этим апоптоз очень отличается от характерного для некроза набухания и разрыва клеток. Кроме того, в отличие от некроза, апоптоз не влечет за собой никаких последствий, например воспаления; то, что клетки больше нет, можно понять только по ее отсутствию. Предсказанная смерть тут же забывается.

Палачи

Более десяти лет «евангелисты апоптоза» — Эндрю Уайли и несколько других исследователей — пытались убедить научное сообщество в важности этого явления. Поначалу они сталкивались с непониманием и равнодушием. Уайли начал обращать других в свою веру после того, как показал, что при апоптозе хромосомы распадаются на сегменты с характерным «лестничным» паттерном, который можно выявить при биохимическом анализе. Теперь апоптоз можно было диагностировать в лабораторных условиях, и подозрения циничных биохимиков, что под видом открытия им пытаются преподнести артефакт электронной микроскопии, оказались беспочвенны. Но переломный момент наступил в середине 1980-х гг., когда Роберт Хорвитц (Массачусетский технологический институт) начал идентифицировать гены, отвечающие за апоптоз, у нематоды *Caenorhabditis elegans* (за это исследование он получил Нобелевскую премию 2002 г., разделив ее с Сиднеем Бреннером и Джоном Салстоном). Эта микроскопическая нематода как модельный объект имеет целый ряд крупных преимуществ. Во-первых, она прозрачная, так что судьбу отдельных клеток можно проследить под микроскопом. Во-вторых, во время эмбрионального развития путем апоптоза погибает небольшая, предсказуемая группа клеток (131 из 1090 соматических клеток, образующих организм нематоды). В-третьих, средняя продолжительность жизни *C. elegans* составляет всего 20 дней, и ее развитие нетрудно проследивать в лабораторных условиях.

Хорвитц и его коллеги открыли несколько генов смерти, продукты которых провоцируют апоптоз у этой нематоды. Это было само по себе крайне интересно, но еще более неожиданным и важным оказалось другое открытие — точные эквиваленты генов смерти есть у мух, млекопитающих и даже растений. К тому времени исследователи рака уже выявили ряд этих генов, но какое отношение они имели к раку, было непонятно. Исследования, выполненные на нематодах, не только помогли прояснить их функцию, но и в очередной раз продемонстрировали фундаментальное единство жизни. Гены смерти человека оказались родственными соответствующим генам нематод, но это далеко не все. Оказалось, что, используя методы генетической инженерии, эти гены человека можно перенести в геном нематоды (заменив ее собственные гены), и они будут там прекрасно работать! Мутации, «выключающие» гены смерти, приводят к тому, что нематоды не теряют 131 клетку за счет апоптоза. Следствия данного открытия для изучения рака были очевидны: если у людей мутации этих генов приводят к тому же результату, то зарождающиеся раковые клетки вместо того, чтобы совершить самоубийство, будут размножаться с образованием опухоли.

К началу 1990-х гг. исследователи поняли, что некоторые онкогены и гены-супрессоры опухолей действительно контролируют судьбу клетки, влияя на апоптоз. Иными словами, рак возникает из-за клеток, потерявших способность к апоптозу, а они теряют эту способность после мутаций, затрагивающих гены смерти. К генам смерти относятся любые гены, который подталкивают клетку к апоптозу, и к ним могут относиться как онкогены, так и гены-супрессоры опухолей, потому что и те и другие могут отменить приказ совершить самоубийство. Как сказал в свое время Уайли, «билет до апоптоза прилагается к билету до рака, и чтобы добраться до рака, нужно сначала аннулировать билет до апоптоза».

За исполнение программы клеточной смерти отвечают особые палачи — белки *каспазы*. (Раньше эти белки назывались «цистеин-зависимые аспартат-специфические протеазы», но, по-моему, их современное название несколько более выразительно.) У животных описано больше десятка различных каспаз, и 11 из них есть у людей. Все они работают примерно одинаково: режут белки на кусочки. Некоторые из обрезков, в свою очередь, активируются и приступают к разрушению других компонентов клетки, например ДНК. Интересно, что каспазы не производятся на заказ по мере необходимости, а образуются постоянно, а потом ждут мобилизации в неактивном состоянии. Каспазы — это дамоклов меч, подвешенный над клеткой на тонкой нити. Бросает в дрожь от мысли, что эта тихая машина смерти затаилась практически во всех эукариотических клетках.

Все мы сидим под этим дамокловым мечом и должны радоваться, что нить, на которой он подвешен, довольно прочная. После активации каспаз назад дороги нет, но требуются многочисленные проверки и перепроверки, прежде чем древний механизм смерти придет в движение. В последние двадцать лет эта система контроля интенсивно изучается, однако разобраться в хаосе названий и сокращений может только крайне дотошный читатель. Ситуацию усложняет то, что по историческим причинам один и тот же ген называется по-разному у разных организмов. Это напоминает мне кельтскую музыку, где одна и та же мелодия часто известна под разными названиями, а одно и то же название относится к разным мелодиям. Бесконечные вариации на тему — это очень мило, но пониманию не способствует. Приведу пример: ген *ced-3* нематоды называется *nedd-2* у мыши, *dcp-i* у плодовой мушки-дрозофилы и *ICE* (интерлейкин-1-бета-конвертирующий фермент) у людей (так как сначала открыли, что он вовлечен в производство иммунного посредника интерлейкина-1-бета). Когда показали, что ген *ced-3* важен для апоптоза у нематод, ученые присмотрелись к гену *ICE* и поняли, что он тоже отвечает за производство каспазы. Теперь его называют *каспаза-1*, хотя он, видимо, играет не столь существенную роль в апоптозе у человека, как *ced-3* в апоптозе нематод. Каспазы и другие похожие ферменты (паракаспазы, метакаспазы) были найдены у грибов, растений, водорослей, простейших и даже губок. Они практически универсальны у всех эукариотических организмов, и надо полагать, что их предшественники уже были у самых ранних эукариот, то есть, возможно, 1,5–2 миллиарда лет назад.

Я не собираюсь заводить вас в болото подробностей. Скажу только, что регуляция апоптоза — это сложный, многоступенчатый процесс, когда одна каспаза активирует другую, та — следующую и т. д. Под конец каспазного каскада в действие приводится маленькая армия палачей, которая и разрушает клетку на части^[60]. Этот процесс может быть обращен вспять практически на каждой ступени за счет других белков, отвечающих за то, чтобы ложная тревога не привела к оргии смерти и разрушения.

Только что описанные представления сложились к середине 1990-х гг. Никакие из них не были опровергнуты. Тем не менее за последнее время интерпретация накопленных фактов настолько изменилась, что сложившаяся в 1990-е гг. парадигма подверглась революционным изменениям. С точки зрения этой парадигмы ядро клетки представляет собой ее операционный центр, и оно же контролирует ее судьбу. Во многих отношениях, конечно, так и есть, но в случае апоптоза это не так. Живительно, но клетки, лишившись ядра, сохраняют способность к апоптозу. Принципиально новым было открытие того факта, что судьбу клетки контролируют митохондрии. Именно они решают, жить ей или умереть.

Машину смерти можно привести в действие двумя способами. Раньше они казались очень разными, но последние исследования находят у них некоторые общие черты. Первый механизм называется внешним путем апоптоза, потому что сигнал к запуску машины смерти подается извне, через «рецепторы смерти» на внешней стороне клеточной мембраны. Например, активированные иммунные клетки производят химические сигналы (такие, как факторы некроза опухоли), связывающиеся с «рецепторами смерти» раковых клеток, находящихся на начальных стадиях трансформации. «Рецепторы смерти» передают в клетку сигнал, который активирует каспазы и вызывает апоптоз. Было понятно, что многие подробности нуждаются в уточнении, но казалось, что картина в общем и целом ясна. Ничего подобного!

Второй механизм запуска машины смерти называется внутренним путем апоптоза. Как следует из названия, толчок к самоубийству приходит изнутри и обычно связан с повреждением клетки. Например, повреждение ДНК в результате ультрафиолетового облучения активирует внутренний путь, приводя к апоптозу клетки без какого-либо внешнего сигнала. Были найдены сотни триггеров внутреннего пути апоптоза, которые не действуют через «рецепторы смерти», а непосредственно повреждают клетку. Они потрясающе разнообразны. Апоптоз вызывают многие токсины и вещества, загрязняющие окружающую среду, а также некоторые лекарства, используемые в химиотерапии рака. Вирусы и бактерии тоже могут вызывать апоптоз. Это особенно хорошо видно в случае СПИДа, когда погибают сами иммунные клетки. Вызывают апоптоз и многие стрессовые факторы: перегрев, переохлаждение, воспаление, оксидативный (или окислительный) стресс. Клетки могут совершать апоптоз после сердечного приступа, инсульта или трансплантации органа. Все эти разнообразные пусковые механизмы независимо приводят к одному и тому же результату — активации каскада каспаз, и поэтому характер апоптоза во всех этих случаях очень похож. Надо полагать, сигналы каким-то образом сходятся к одному и тому же «выключателю», который переводит фермент каспазу из неактивной формы в активную. Эта биохимическая задача специфична как замок и подходящий к нему ключ. Но что, спрашивается, может распознать разные сигналы, оценить их силу и направить их по единому пути одним поворотом ключа — активацией каскада каспаз?

Половину ответа дали в 1995 г. Науфал Замзами и его коллеги, работавшие в составе исследовательской команды Гвидо Кремера в Национальном центре научных исследований (Вильжюиф, Франция). Две публикации этой группы в «Журнале экспериментальной медицины» стали одними из самых цитируемых работ в области медицинских исследований. Некоторые факты тогда уже указывали на то, что митохондрии вовлечены в апоптоз, но группа Кремера доказала, что митохондрии играют в этом процессе ключевую роль. В

частности, они показали, что одним из главных триггеров апоптоза является деполяризация внутренней митохондриальной мембраны (см. часть 2 книги). Если мембранный потенциал на некоторое время утрачивается, клетки *всегда* совершают апоптоз. Во второй статье группа Кремера показала, что этот процесс состоит из двух этапов. За деполяризацией мембраны следует резкое увеличение числа свободных радикалов, которое, по-видимому, нужно для перехода к следующей стадии апоптоза.

Такой двухтактный ход — деполяризация митохондриальной мембраны и выброс свободных радикалов — является реакцией практически на все внутренние триггеры. Иными словами, митохондрии являются и сенсорами, и передатчиками самых разнообразных сигналов при повреждении клетки. Достаточно перенести апоптотические митохондрии в нормальную клетку, и ее ядро фрагментируется, а клетка погибнет. Напротив, заблокировав «двухтактный ход», можно задержать или даже предотвратить апоптоз. Однако оставался вопрос: как апоптотические митохондрии взаимодействуют с клеткой? В частности, как они активируют каспазы?

На этот вопрос ответила группа Сяолун Ванга из Университета Эмори (Атланта, Джорджия) в 1996 г. Как выразился один специалист, ответ вызвал «всеобщее остолбенение». Он гласил: «*цитохром с*». Если помните, мы встречались с ним в части 2. Этот белок, открытый Дэвидом Кейлином в 1930 г., является компонентом дыхательной цепи и отвечает за перенос электронов от комплекса III к комплексу IV. В норме он связан с наружной стороной внутренней мембраны митохондрий, то есть обращен в межмембранное пространство (см. рис. 5). Группа Ванга обнаружила, что при апоптозе цитохром с высвобождается из митохондрий. Оказавшись в клетке, он связывается с несколькими другими молекулами, образуя *апоптосому*, которая, в свою очередь, активирует одного из последних палачей — каспазу 3. Выброс цитохрома *с* из митохондрий означает неизбежную смерть клетки; если ввести его в здоровую клетку, она погибнет. Иными словами, неотъемлемая часть дыхательной цепи, отвечающей за производство энергии, необходимой для жизни клетки, является также и неотъемлемой частью апоптоза, отвечающего за ее смерть. Дилемма «жизнь или смерть» зависит от локализации одной конкретной молекулы. Ничто в биологии не сравнится с этим двуликим Янусом: с одной стороны — жизнь, с другой — смерть, а между ними несколько миллионных долей миллиметра.

Цитохром *с* — не единственный белок, высвобождающийся из митохондрий. Высвобождаются и некоторые другие белки, в том числе и такие, которые вовлечены в апоптоз, и иногда даже более сильно, чем цитохром *с*. Некоторые из этих белков активируют каспазы, другие (например, апоптоз-индуцирующий фактор, AIF) атакуют другие молекулы (например, ДНК) без помощи каспаз. Как часто бывает в биохимии, подробности кажутся невероятно сложными, но основополагающие принципы просты: деполяризация внутренней мембраны митохондрий и образование свободных радикалов приводят к выходу в цитозоль цитохрома *с* и других белков; они активируют определенные ферменты; эти ферменты уничтожают клетку.

Битва жизни и смерти

Когда выяснилось, что жизнь или смерть клетки зависит от локализации цитохрома *с* и других судьбоносных белков, медицинские исследования, конечно же, обратились к поиску механизма, который приводит к высвобождению этих молекул из митохондрий. Этот

механизм тоже непростой, но помогает понять связь между внутренним и внешним путем апоптоза. За исключением ряда случаев (которые, скорее всего, непринципиальны), главную роль в обеих формах клеточной смерти играют митохондрии. Почти всегда именно они держат руку на выключателе машины смерти. Когда достаточное число митохондрий изливает в клетку свои смертоносные белки, клетка совершает самоубийство.

Согласно последним исследованиям Стена Оррениуса и его коллег из Каролинского института (Стокгольм, Швеция), высвобождение цитохрома с происходит в два этапа. На первом этапе белок мобилизуется из митохондриальной мембраны. Цитохром с прочно связан с липидами мембраны (особенно с кардиолипином) и высвобождается из внутренней митохондриальной только при их окислении. Это объясняет, зачем при апоптозе нужны свободные радикалы: они окисляют липиды внутренней мембраны, что приводит к высвобождению цитохрома с. Но это еще не все. Далее цитохром с переходит в межмембранное пространство, однако не может покинуть митохондрии до тех пор, пока внешняя мембрана не станет более проницаемой. Дело в том, что цитохром с — это белок, а белковые молекулы слишком велики, чтобы просто проникнуть через мембрану. Чтобы он мог покинуть митохондрию, должна открыться какая-то мембранная пора.

Более десяти лет ученые никак не могли понять, что это за пора. Казалось, в разных ситуациях работают разные механизмы и по меньшей мере существуют два типа пор. Один механизм явно предполагает метаболический стресс самих митохондрий, приводящий к избыточному производству свободных радикалов. С повышением уровня стресса во внешней мембране открывается *пора переходной проницаемости*. Это приводит к набуханию и разрыву мембраны, а также высвобождению белков.

Еще одна пора, которая, скорее всего, более универсальна, связана с большим семейством белков *bcl-2*. Это название, по большому счету, устарело (оно связано с открытым в 1980-х гг. онкогеном и означает *B-клеточная лимфома/лейкемия-2*). Сейчас нам известен по крайней мере 21 ген, кодирующий белки семейства *bcl-2*. Их можно разделить на две большие группы, которые ведут друг с другом сложную и пока малопонятную войну. Одна группа белков защищает от апоптоза. Они находятся на внешней митохондриальной мембране и, видимо, предотвращают образование пор, не давая цитохрому с и другим белкам выходить в цитозоль. Другая группа действует противоположным образом. Они образуют поры, через которые, видимо, цитохром с и другие белки могут покинуть митохондрии. Таким образом, эта группа белков способствует апоптозу. В норме они есть во всей клетке и перемещаются в митохондрии, только получив определенный сигнал. Конечный итог, то есть то, совершает клетка апоптоз или нет, зависит от численного соотношения враждующих членов семейства в митохондриальной мембране, а также от числа митохондрий, принимающих участие в битве. Если сторонники апоптоза численно превосходят его противников, поры открываются, из митохондрий изливаются смертоносные белки и клетка совершает самоубийство.

Существование враждующего семейства белков *bcl-2* помогает понять связь между внутренним и внешним путем апоптоза. На исход междоусобной войны влияет множество разных сигналов. Например, и «сигналы смерти» снаружи (внешний путь), и «сигналы повреждения» изнутри (внутренний путь) склоняют чашу весов в пользу апоптоза^[61]. Таким образом, белки *bcl-2* интегрируют разнообразные сигналы как снаружи, так и изнутри и оценивают их силу. Если смерть перевешивает, во внешней мембране митохондрий образуются поры, цитохром с и другие белки выходят в цитозоль и активируется каспазный

каскад. Поэтому последние этапы апоптоза, как правило, одинаковы.

Центральная роль митохондрий в обоих путях апоптоза наводит на мысль, что так было всегда. Мы уже обсуждали, что бактерии и раковые клетки действуют независимо, в своих собственных интересах, и поэтому их можно считать «единицами отбора». Отбор может одновременно действовать на уровне клетки и на уровне особи. Митохондрии некогда были свободноживущими бактериями и привыкли действовать независимо. Став частью другого организма, они, надо полагать, сохранили способность к независимым действиям, по крайней мере на некоторое время, и могли взбунтоваться так, как это делают раковые клетки.

Если сегодня митохондрии убивают клетку, в которой находятся, то, может быть, они делали это и в самом начале симбиоза в своих собственных интересах? Может быть, апоптоз возник не для блага особи, а из-за эгоизма постояльца? Если так, то это скорее убийство, чем самоубийство. Зато понятно, как клетки «согласились» принять смерть — эта была диверсия изнутри. Так есть ли какие-то доказательства того, что митохондрии протащили в эукариотическую клетку машину смерти? Да, такие доказательства есть.

Войны паразитов?

Ген, кодирующий цитохром *c*, был принесен в эукариотическую клетку предками митохондрий, а впоследствии переместился в ядро (см. часть 3 книги). Мы знаем это потому, что практически идентичная генная последовательность есть у α -протеобактерий и она является частью дыхательной цепи, самым важным вкладом в партнерство. Менее ясно, насколько важен был цитохром *c* на ранних этапах эволюции апоптоза. Хотя он и играет определяющую роль в апоптозе у млекопитающих и, возможно, у растений, он не нужен для апоптоза у плодовых мушек или нематод. Ясно, что он не является универсальным игроком. Играл он главную роль в инициации апоптоза на ранних этапах эволюции и был потом отстранен от этой роли у нескольких видов, или приобрел ключевое значение относительно недавно, независимо у растений и млекопитающих? Это мы узнаем только тогда, когда будем больше знать об апоптозе у самых примитивных эукариот. Как мы видели, цитохром *c* — только один из многих белков, которые высвобождаются из митохондрий во время апоптоза. Эти белки имеют очень странные названия: Smac/DIABLO, Omi/HtrA2, endonuclease G, AIF (у плодовой мушки названия таких белков гораздо лучше отражают их функции — Reaper, Grim, Sickie). Некоторые из них иногда играют даже более важную роль, чем цитохром *c*. Большинство этих белков было открыто в нынешнем тысячелетии, но благодаря многочисленным проектам секвенирования геномов мы уже знаем кое-что об их происхождении. Оно поразительно. За единственным исключением (AIF, *апоптоз* — индуцирующий фактор), все известные апоптотические белки, высвобождающиеся из митохондрий, имеют *бактериальное* происхождение. У архей их нет. (Вспомним, о чем мы говорили в части 1: клетка-хозяин, скорее всего, была археем, а митохондрии — бактериями.) Это означает, что у клетки-хозяина практически не было машины смерти. Митохондрии принесли в эукариотический союз не все апоптотические белки, некоторые попали в эукариотические клетки позже, в результате горизонтального переноса генов от других бактерий. Однако единственный вклад архей в машину смерти эукариотической клетки — это AIF, и надо заметить, что у современных архей он не имеет никакого отношения к смерти клеток.

Бактериальное происхождение имеют не только белки митохондрий, но и каспазы, если верить данным, полученным при секвенировании их генов. Впрочем, бактериальные каспазы довольно смирные: они режут белки на кусочки, но не вызывают смерть клеток. Более загадочно происхождение семейства белков *bcl-2*. Последовательности их генов имеют мало общего как с бактериями, так и с археями. Тем не менее трехмерная структура этих белков напоминает бактериальные белки, в частности, группу токсинов некоторых патогенных бактерий, таких как дифтерийная палочка. Как и вызывающие апоптоз белки семейства *bcl-2*, бактериальные токсины образуют поры в мембране клетки-хозяина, а иногда даже вызывают апоптоз.

Все это наводит на мысль о том, что большая часть машины смерти была привнесена в эукариотический симбиоз предками митохондрий. Тогда это похоже не на самоубийство, а на коварное убийство, акт вопиющей неблагодарности со стороны постояльца. Эта идея легла в основу убедительной гипотезы, предложенной Хосе Фраде и Теологосом Михелидисом из Института физиологии им. Макса Планка (Мартинсрид, Германия) еще в 1997 г. Данные, накопившиеся с тех пор, по большей части подтверждают ее.

Фраде и Михелидис провели параллель между поведением современной бактерии *Neisseria gonorrhoeae* (возбудителя гонореи, заболевания, передающегося половым путем) и тем, как могли бы вести себя протомитохондрии. *N. gonorrhoeae* заражает клетки уретры и шейки матки, а также лейкоциты. Оказавшись внутри, эти бактерии проявляют дьявольскую хитрость. Они продуцируют образующий поры белок *PorB* (он похож на митохондриальные белки *bd-2*) и «вставляют» его в клеточную мембрану хозяина, а также в мембрану вакуоли, в которую «завернуты» бактерии внутри клетки. Эти поры плотно закрыты, пока взаимодействуют с АТФ клетки (опять-таки сходным образом ведут себя некоторые белки *bcl*), но когда запасы АТФ хозяина истощаются, поры открываются. Открытие пор запускает машину апоптоза, и клетка погибает. Сами бактерии тем не менее выживают. Они спасаются бегством, прихватив с собой в качестве провианта аккуратно упакованные погибшие клетки. Таким образом, бактерии живут в клетке, пока та здорова, контролируя ее способность поддерживать запасы АТФ, но как только запасы начинают истощаться, бактерии убивают ее и отправляются на поиски новых клеток. Вот мерзавцы!

Фраде и Михелидис отмечают, что *N. gonorrhoea* — не единственная бактерия, способная на такое коварство. К сходной тактике прибегает страшный бактериальный хищник *Bdellovibrio*, с которым мы уже встречались в части 1. Проникнув внутрь другой бактерии, он тоже некоторое время контролирует ее метаболическое здоровье, а потом поедает изнутри. Кстати, Линн Маргулис называла *Bdellovibrio* одним из возможных предков митохондрий. Еще один претендент — бактерия *Rickettsia prowazekii*, о которой мы говорили в частях 1 и 3, — тоже внутриклеточный паразит. Такая «биохимическая археология» — свидетельство того, что сначала отношения между митохондриями и содержащими их клетками были паразитическими. Попав внутрь архея, протомитохондрии некоторое время следили за его здоровьем, потом вызывали его смерть, подъедали его останки и шли искать следующего хозяина.

Происхождение апоптоза в вооруженной борьбе будущих партнеров по симбиозу означает, что эукариотический симбиоз начинался с того, что паразит убивал хозяина и шел искать нового. Это, как вы уже догадались, буквально то, о чем говорила Линн Маргулис и другие биологи. В наследство от этих отношений эукариотической клетке досталась машина смерти, которая потом нашла другое применение и стала использоваться для

программируемого самоубийства клеток у многоклеточных организмов. Но вовсе не о войнах паразитов говорили мы в части 1, когда обсуждали происхождение эукариотической клетки; нет, там речь шла о сотрудничестве двух миролюбивых прокариот, живших бок о бок в метаболическом браке. В тот момент мы рассмотрели и отбросили допущение о том, что отношения между двумя клетками были паразитическими. Теперь, посмотрев на вещи под другим углом, мы вернулись к этому допущению. В этой области науки ни в чем нельзя быть уверенным: приходится постоянно взвешивать все доводы, имеющие хоть какое-то отношение к делу. Только что обсуждавшийся довод, несомненно, весом. Означает ли это крушение и без того углой лодочки наших построений? Неужели мне — о, ужас! — придется переписывать первую часть?

12. Основы индивидуума

Многоклеточная особь состоит из клеток, сотрудничающих ради высшего блага. Тем не менее они сотрудничают не по любви, а под угрозой смертной казни для любой клетки, которая попытается дезертировать к предковому образу жизни. Время от времени эгоистичным клеткам удается избежать казни, тогда наступает рак. Раковые клетки бесконтрольно размножаются, забыв об общих интересах и подрывая единство тела. Отсрочив свою смерть, они в конце концов убивают бывшего хозяина и сами гибнут вместе с ним.

Рак существует потому, что редко встречается у молодых особей. Если бы тело гибло прежде, чем его клетки успевали бы организовать свое размножение (за счет половых клеток), то особь не оставила бы потомства и эгоистичные гены канули бы в Лету. На заре существования многоклеточных организмов, однако, составляющие его эгоистичные клетки имели шансы на независимое существование. В отличие от раковых клеток, они могли жить сами по себе, сохраняя потенциальную возможность основать новую колонию клеток. Эта независимость до сих пор встречается у губок и некоторых других животных, но такая либеральная политика в отношении клеток не дает им подняться к вершинам многоклеточной сложности. Истинная многоклеточность требует абсолютной жертвенности. Но если клетки могли жить независимо, как они согласились подписать собственный смертный приговор?

Сегодня смертная казнь клеток — *апоптоз* — отправляется митохондриями. Они объединяют сигналы из разных источников, и если их баланс указывает, что клетка повреждена, и потому может начать действовать в собственных интересах, митохондрии активируют клеточную машину смерти. Примерно 10 миллиардов клеток человеческого тела ежедневно умирают тихой и незаметной смертью путем апоптоза. На смену им приходят новые, неповрежденные клетки. Машина смерти состоит из нескольких белков, которые выходят из митохондрий в цитоплазму и активируют дремлющие «ферменты смерти» — каспазы. Эти ферменты расчлняют клетку изнутри и пакуют остатки, чтобы их пустили в дело другие клетки. Ничто не пропадает впустую.

Практически все «белки смерти», высвобождающиеся из митохондрий, а также сами каспазы, были некогда привнесены в эукариотическую клетку бактериальными предками митохондрий. У них по сей день есть ближайшие аналоги среди белков свободноживущих бактерий и особенно среди паразитических. У современных бактерий многие «белки смерти» вовсе не вызывают смерть самих бактерий или каких-либо других организмов, а используются в иных целях. С другой стороны, бактериальные белки семейства *поринов* — это боевое оружие, активно действующее на другие клетки. Возможно, так было всегда: бактериальные предки митохондрии были паразитами и использовали похожие на порины белки, чтобы расчлнить клетку хозяина изнутри и съесть ее, после чего отправлялись искать новую жертву.

Так это было или нет, зависит от истинной природы бактериальных поринов. У современных паразитов они встроены в мембраны клетки-хозяина и безжалостно убивают его, как только он оказывается не в состоянии обеспечивать метаболические запросы паразита. Физически (но не генетически). бактериальные порины подозрительно похожи на митохондриальные порины — белки *bcl-2*, которые активируют клеточную машину смерти,

образуя поры в митохондриальной мембране. Из этого следует и более широкий вывод: эукариотическая клетка родилась в горниле войны между внутриклеточным паразитом, который впоследствии был усмирен и стал митохондрией, и клеткой-хозяином, которая научилась справляться с инфекцией.

Звучит довольно просто, но есть одна загвоздка. В части 1 мы рассмотрели несколько теорий происхождения эукариотической клетки, в частности, «паразитическую модель», в рамках которой митохондрии произошли от похожей на рикеттсию бактерии, и водородную гипотезу, которая утверждает, что изначально союз был основан на взаимной метаболической выгоде: один партнер использовал продукт метаболизма другого, и наоборот. Там я утверждал, что современные данные поддерживают водородную гипотезу, а не паразитическую модель. Однако только что сказанное о паразитах не согласуется с водородной гипотезой, предполагающей мирный метаболический союз. Паразиту может быть выгодно убить хозяина, чтобы найти следующего, а вот метаболическому наркоману незачем убивать поставщика, особенно если мало надежды найти другого. Значит, либо паразитическая модель подрывает доверие к водородной гипотезе, либо она сама неверна, что бы там она ни объясняла. Не могут обе эти теории быть правильными одновременно. Так какая же из них ближе к истине?

Чтобы ответить на этот вопрос, нам сначала нужно отделить проверенные или, по крайней мере, пока не оспоренные факты от хитроумных домыслов. Это нетрудно. Понятно, что митохондрии в большой мере отвечают за машину смерти: они играют ключевую роль в апоптозе современных организмов и Наверное внесли важный вклад в его эволюцию. А вот связь между белками *bcl-2* и бактериальными поринами, например у *Neisseria gonorrhoeae*, относится к хитроумным домыслам. Загадочное структурное сходство действительно есть, но оно не доказывает эволюционную связь.

На основании современных данных можно предположить три возможных варианта взаимоотношений между белками *bcl-2* и бактериальными поринами. Во-первых, сходство между ними может быть связано с конвергентной эволюцией: и митохондрии и *N. gonorrhoeae* могли независимо приобрести похожие белки для сходных целей. Никакие генетические данные не исключают эту возможность, а тем, кто сомневается в силе конвергентной эволюции на молекулярном уровне, я рекомендую книгу Саймона Конвей-Морриса «Разгадка жизни». В этом случае между белками *bcl-2* и бактериальными поринами не должно быть генетического родства, но можно ожидать структурного сходства, связанного с общностью функций. Есть не так уж много способов проделать большую пору в липидной мембране, и они должны накладывать определенные функциональные ограничения. Если двум разным клеткам нужны большие поры, они, скорее всего, придут к сходным решениям.

Вторая возможность заключается в том, что митохондрии действительно унаследовали белки *bcl-2* от своих бактериальных предков, как предложили Фраде и Мехелидис (см. предыдущую главу). Доказать это можно, только найдя общие черты в генетических последовательностях, а они не найдены. Более того, такие общие черты должны быть у представителей α -протеобактерий (предков митохондрий), или придется допустить возможность горизонтального переноса генов на более поздней стадии. Ясно, что если горизонтальный перенос генов происходил позже, он ничего не скажет нам об изначальных отношениях между митохондриями и клеткой-хозяином. Итак, более систематическое изучение генов α -протеобактерий может подкрепить эту гипотезу, но пока что структурное

сходство — в лучшем случае повод задуматься.

Наконец, возможно, что *N. gonorrhoea* и другие паразитические бактерии получили свои порины от митохондрий, а не наоборот. Такой перенос генов от хозяина к паразиту — обычное дело. Если это было так, то следует ожидать сходства последовательностей у генов митохондрий и паразитов. Отсутствие таких сходных последовательностей может быть связано с тем, что их просто не искали (и тогда они всплывут, когда мы отсеквенируем больше генов), а может быть, они просто потерялись, стерев все свидетельства общности происхождения. Такое тоже возможно, так как непрекращающаяся эволюционная война между паразитом и хозяином приводит к исключительному непостоянству генов паразита. Более того, бактериальные порины сами по себе не вызывают весь апоптоз, они просто подключаются к уже существующей машине смерти. По сути дела, они несут с собой портативный тумблер, позволяющий «включить» машину смерти клетки хозяина. Поэтому поведение современных паразитов, вызывающих клеточную смерть, несравнимо с предполагаемым поведением протомитохондрий. Последним пришлось бы притащить в клетку всю машину смерти, наладить ее работу, но при этом не погибнуть самим. (Сегодня, конечно, митохондрии погибают вместе с клеткой.)

Имеющиеся данные не позволяют сделать выбор между этими тремя возможностями. Тем не менее батальное полотно кисти Фраде и Михелидиса, по крайней мере, выглядит непротиворечиво. Или все-таки нет? В этой истории есть целый ряд других заковыристых проблем. Во-первых, и это главное, митохондрии больше не являются независимо размножающимися клетками, и скорее всего они потеряли независимость сразу после начала переноса их генов в ядро клетки-хозяина. Как только несколько важных генов оказались заложниками в ядре, убийство хозяина не сулило митохондриям ничего хорошего. Их будущее было неразрывно связано с будущим хозяина. Можно было попробовать *манипулировать* хозяином, но убивать его явно не стоило. Напротив, никакие паразиты, даже мельчайшие *Rickettsia*, не потеряли свою независимость. Они полностью контролируют свой жизненный цикл и свои ресурсы. Им, в отличие от митохондрий, убийство хозяина может сойти с рук.

Когда именно митохондрии потеряли власть над собственным будущим, неизвестно, но скорее всего это произошло на самых ранних этапах эволюции эукариотической клетки. Посмотрим, например, на эволюцию переносчика АТФ — мембранной помпы, экспортирующей АТФ из митохондрий. Этот переносчик впервые позволил эукариотическим клеткам получать энергию в форме АТФ из митохондрий (до этого момента само слово «митохондрии» было к ним неприменимо). Это был символический шаг, так как симбионты потеряли контроль над своими энергетическими ресурсами, а с ним и независимость. Для митохондрий это означало переход от статуса гостя к статусу пленника. Мы можем довольно точно датировать этот переход, сравнивая последовательности гена, кодирующего переносчика АТФ, у разных групп эукариот. Тот факт, что этот переносчик встречается во всех группах эукариот, включая растения, животных, грибы, водоросли и простейших, наводит на мысль, что он возник до расхождения этих групп, то есть очень давно и, само собой, до появления многоклеточных животных (судя по ископаемой летописи, возможно, за несколько сотен миллионов лет).

Итак, налицо временной провал. Кажется весьма вероятным, что митохондрии потеряли автономию задолго до возникновения настоящих многоклеточных организмов. В тот период убийство хозяина не сулило митохондриям никаких преимуществ, потому что они уже не могли существовать независимо. Клеткам-хозяевам, в свою очередь, была абсолютно

невыгодна смерть, потому что тогда они еще не являлись частью многоклеточного организма. Таким образом, нынешние преимущества апоптоза — жесткой полицейской системы многоклеточного организма — не имели силы.

Это парадокс. Судя по всему, специализированная машина смерти была никому не нужна. Казалось бы, естественный отбор должен был избавиться от нее, но этого не произошло. Мы также знаем, что происхождение существенной части ее механизма связано с митохондриями. В довершение всего, водородная гипотеза, которую я так превозносил, утверждает, что эукариотическая клетка родилась от метаболического союза двух мирно сосуществующих клеток, которым не было выгодно убивать друг друга. Кажется, я завел вас в тупик. Одна из клеток протащила в мирный союз налаженную машину смерти, вредную для обоих членов союза; несмотря ни на что, эта машина сохранялась на протяжении нескольких сотен миллионов лет, пока наконец ей не нашлось применение. Можно ли найти логичное обоснование этому безумному сценарию? Да, можно, но только если мы готовы на уступку. Машина смерти не всегда вызывала смерть. В один прекрасный день она вызвала появление пола.

Секс и смерть

Давайте рассмотрим первых эукариот с точки зрения водородной гипотезы, предполагающей мирное сосуществование. Во введении к части 5 книги мы обсуждали, что естественный отбор может действовать на разных уровнях — на уровне особи, ее клеток, митохондрий и, конечно, генов. Мы видели, что когда речь идет о клетках, которые, как бактерии, размножаются бесполом путем, не всегда правильно считать, что естественный отбор действует на уровне генов. В таких случаях отбор в основном работает на уровне отдельных клеток, которые и есть истинные самовоспроизводящиеся единицы. Эти соображения сейчас нам очень пригодятся, потому что мы должны по отдельности рассмотреть интересы митохондрий и интересы содержащих их клеток на заре существования эукариотического симбиоза. Тогда и тех и других можно было считать отдельными клетками (в следующих главах мы увидим, что такой подход может оказаться полезным, даже когда речь идет о современности).

Так какими же были частные интересы протомитохондрий и клеток-хозяев? И как, учитывая сочетание автономии и неустойчивой взаимозависимости, они вообще могли действовать в своих интересах? Убедительный ответ на этот вопрос предложили в 1999 г. двое ученых: Нейл Блэкстоун, один из самых плодотворных мыслителей в области эволюционной биохимии (Университет Северного Иллинойса, США), и Дуглас Грин, один из первых исследователей высвобождения цитохрома с при апоптозе (Калифорнийский университет в Сан-Диего, США).

Митохондрии, как и все клетки, должны пролиферировать, то есть размножаться с увеличением числа клеток. После того как они связали свою судьбу с судьбой хозяина, убивать его и находить следующего не было смысла, так как вне клетки они бы не выжили. Кроме того, есть предел размножения митохондрий в одной клетке: митохондриальный «рак» погубил бы и клетку и митохондрии. Таким образом, успешное размножение митохондрий возможно только параллельно с размножением клетки-хозяина. Когда она делится, популяция митохондрий должна удвоиться, чтобы обеспечить митохондриями дочернюю клетку. Конечно, клетка-хозяин тоже спит и видит, как бы ей поделиться, поэтому

ее интересы и интересы митохондрий совпадают. В противном случае этот союз вряд ли продолжался бы два миллиарда лет. Он бы распался в самом начале, и мы бы сейчас не ломали голову над этой проблемой, потому что нас не было бы.

Но интересы митохондрий и клетки-хозяина не всегда совпадают. Что произойдет, если клетка-хозяин по какой-то причине откажется делиться? Ясно, что ее митохондрии тоже не смогут размножаться (ну, то есть они *могли бы*, но только до определенного предела, а потом разрушили бы клетку и себя самих вместе с ней). Исход зависит от того, почему клетка-хозяин отказалась делиться. Скорее всего, причиной было отсутствие пищи. В части 3 мы говорили о том, что, несмотря на огромный потенциал в плане размножения, бактерии проводят большую часть жизни в заторможенном состоянии. То же самое, скорее всего, относилось и к ранним эукариотам. Если так, им оставалось только подтянуть кушаки и ждать обеда, после которого можно снова начинать размножаться. Интересы митохондрий и клетки-хозяина снова совпадали: если митохондрии будут вынуждать хозяина делиться в условиях нехватки ресурсов, они погибнут вместе с ним. Куда лучше направить оставшиеся ресурсы на повышение устойчивости к вероятному в период лишений физическому стрессу — жаре, холоду, ультрафиолету. В таких случаях многие клетки образуют устойчивую спору, переживая неблагоприятные условия в состоянии покоя и возвращаясь к жизни, когда все налаживается.

Кроме того, клетке могло помешать делиться повреждение, в том числе повреждение ядерной ДНК. Тут интересы хозяина и митохондрии начинают расходиться. Предположим, что пищи много, но клетка-хозяин тем не менее не делится. Я прямо вижу, как митохондрии кричат, прижимаясь лицом к решетке: «Выпустите нас! Мы не сделали ничего плохого!» Тем временем соседние клетки, посмеиваясь, продолжают делиться, и их митохондрии радостно делятся вместе с ними. Что же делать митохондриям, которые оказались в ловушке? Убивать хозяина невыгодно, тогда они погибнут сами. Хорошо бы заставить клетку-хозяина *слиться* с другой клеткой и рекомбинировать ДНК с ДНК партнера. Рекомбинация ДНК обычна у бактерий и является основой пола у эукариот. Слившаяся клетка получает шанс на новую жизнь, а митохондрии — место, где можно размножаться.

Учитывая, что половой процесс — крайне затратная вещь, ожесточенные споры о том, почему он возник, бушуют до сих пор. Скорее всего, вклад внесли несколько факторов. Уильям Хамилтон предполагал, что половой процесс «маскирует» повреждения ДНК (поврежденный ген, вероятно, окажется в паре с неповрежденной копией того же гена), а генерируемая рекомбинацией изменчивость может давать клетке преимущества в борьбе с паразитами. Последние данные говорят о том, что ни одной из этих причин по отдельности недостаточно, чтобы объяснить возникновение полового процесса. Однако они не противоречат друг другу, а преимущества полового процесса, по всей видимости, разнообразны. С другой стороны, его происхождение окутано тайной. У бактерий есть рекомбинация, но нет *слияния* клеток. Напротив, у большинства эукариот при половом размножении происходит слияние двух клеток, затем слияние их ядер и, наконец, рекомбинация их генов (самое «обязывающее» из всех этих действий). Почему эукариотические клетки вообще стали сливаться? Понятно, что утрата бактериями неудобной клеточной стенки сделала сам физический акт слияния в принципе возможным, но *потребности* сливаться это не объясняет. Может быть, это митохондрии заставили эукариотические клетки сливаться друг с другом? Может быть, половое слияние — это тоже митохондриальная диверсии? Том Кавалье-Смит, с которым мы встречались в части 1 книги,

говорил, что у первых эукариот слияние клеток, скорее всего, было обычным делом. Он утверждает, что деление клетки при половом процессе (мейозе), когда число хромосом сначала удваивается, а потом снова делится пополам, произошло за счет нескольких простых шагов как способ восстановления исходного числа генов и ядер после слияний клеток. Тогда слияние должно было бы произойти в любом случае, а митохондрии могли просто агитировать за него.

Могут ли митохондрии манипулировать клеткой, в которой находятся? Это серьезный вопрос. Мы знаем, что современные митохондрии могут, ведь они вызывают апоптоз. Но могли они манипулировать эукариотической клеткой на заре ее существования? Нейл Блэкстоун предположил, что они делали это очень хитрым способом, который объясняет и неудержимую тягу к слиянию, и происхождение апоптоза.

Свободные радикалы подают сигнал

В части 3 мы уже обсуждали утечку свободных радикалов из дыхательной цепи. Как ни парадоксально, скорость утечки не соответствует скорости дыхания, как можно было бы ожидать, а зависит от наличия электронов (источником которых, по большому счету, является пища) и кислорода. Поскольку эти факторы постоянно колеблются, колеблется и число свободных радикалов. Внезапные вспышки образования свободных радикалов могут влиять на поведение клетки.

Если клетка быстро растет и делится, электроны быстро текут по дыхательной цепи, значит, ей нужно много пищи. Тогда утечка свободных радикалов относительно невелика. Дело в том, что они, как правило, переходят по линии наименьшего сопротивления от одного акцептора электронов к следующему и так до кислорода. Блэкстоун сравнивает такую дыхательную цепь с изолированным проводом. Предположим, быстрый рост и обильная пища означают, что утечка свободных радикалов невелика.

Что происходит при голодании? Теперь «топлива» меньше, и электронов в дыхательной цепи почти нет. Кислорода может быть много, но свободные радикалы не образуются, так как нет свободных электронов. Если сравнивать дыхательные цепи с электрическими проводами, то голод означает нарушение электропитания: если питания в сети нет, вас не ударит током. Утечка свободных радикалов невелика, потому что потока электронов нет вообще.

Но подумайте, что произойдет при повреждении клетки. Топлива у нее достаточно, но делиться она больше не может. Митохондрии в ловушке. Нет деления, нет и спроса на АТФ, и его запасы в клетке остаются большими. Скорость потока электронов по цепи зависит от скорости потребления АТФ. Если она высокая, то электроны текут быстро, словно их засасывает пылесос; но если потребления нет, то дыхательная цепь забивается свободными электронами, которым некуда деваться. Теперь достаточно и кислорода, и свободных электронов. Скорость утечки свободных радикалов значительно выше. Дыхательная цепь ведет себя как провод с поврежденной изоляцией, а такой провод опасен. Поврежденные клетки, которые не растут и не делятся, несмотря на обилие пищи, получают от своих митохондрий удар током — внезапный выброс свободных радикалов^[62].

Любой выброс свободных радикалов приводит к окислению липидов митохондриальных мембран и высвобождению цитохрома c в межмембранное пространство. Это, в свою очередь, *полностью* блокирует поток электронов по цепи, так как цитохром c является ее

неотъемлемой частью. Удалить из цепи цитохром с — все равно что перерезать провод под напряжением. Первая часть цепи задыхается от избытка электронов, и в ней продолжается утечка свободных радикалов; так, оставшаяся под напряжением часть перерезанного провода может ударить током. Но в результате остановки потока электронов мембранный потенциал постепенно рассеивается (так как утечка протонов больше не компенсируется их закачкой). По мере нарастания стресса поры в наружной митохондриальной мембране открываются, и апоптотические белки, включая цитохром с, выходят в цитозоль. Иными словами, эти обстоятельства стимулируют первые этапы апоптоза.

Какой из этого можно сделать вывод? Интересы митохондрии и клеток, в которых они находятся, в большинстве случаев совпадают. Если и те и другие размножаются, все хорошо. Клетка находится в восстановленном (то есть не окисленном) состоянии, но утечка свободных радикалов минимальна. Напротив, если ресурсов мало, никто из участников не может размножаться, и клетка старается повысить устойчивость, чтобы дожить до лучших времен. Она теперь находится в окисленном состоянии, и утечка свободных радикалов снова минимальна. А вот когда клетка-хозяин повреждена и не может делиться, несмотря на обилие пищи, митохондрии сигнализируют о своем недовольстве выбросом свободных радикалов. Принципиально важно, говорит Блэкстоун, что свободные радикалы атакуют ДНК в ядре клетки (а выброс цитохрома с в цитозоль способствует образованию свободных радикалов). У дрожжей и других примитивных эукариот повреждение ДНК служит сигналом к половой рекомбинации. Что еще удивительнее, у примитивной многоклеточной водоросли *Volvox carteri* (под микроскопом она выглядит как светящийся зеленый шар необычайной красоты) двукратное повышение уровня образования свободных радикалов активирует половые гены, приводя к образованию новых половых клеток (гамет). Важно, что этот эффект можно вызвать, блокировав дыхательную цепь. Итак, теорию Блэкстоуна можно подкрепить конкретными примерами. Суть в том, что первые этапы апоптоза в одиночных клетках когда-то могли стимулировать не смерть, а половой процесс.

Первые шаги к индивидууму

Эта точка зрения полностью совместима с водородной гипотезой, так как предполагает, что участники эукариотического симбиоза мирно уживались, но не забывали о собственных интересах. Митохондрии могли манипулировать клеткой, вызывая половой процесс, но не прибегали к бессмысленному убийству. Более того, такое мягкое манипулирование, при котором интересы обоих участников, как правило, совпадают, объясняет, почему машина смерти сохранялась в одиночных клетках сотни миллионов лет. Половой процесс выгоден как поврежденной клетке, так и митохондрии, и естественный отбор не уничтожает его.

Остается один вопрос: как половой процесс превратился в смерть? Мы знаем, что митохондрии принесли с собой большую часть машины смерти, и, по крайней мере, сегодня они используют ее для убийства клеток путем апоптоза. Если изначальной функцией машины смерти был половой процесс, что же привело к столь радикальному изменению ее функции? Когда стремление к сексу стало наказуемо смертью и почему?

Секс и смерть тесно сплелись. В некотором смысле они служат одной цели. Подумайте, почему дрожжи и *Volvox* рекомбинируют гены при повреждении ДНК. При рекомбинации поврежденная копия гена, возможно, будет заменена неповрежденной, или, по крайней мере, будет смягчен ущерб от повреждения. Сходным образом, свободные радикалы способствуют

горизонтальному переносу генов у бактерий. И в этом случае происходит замена или маскировка поврежденных генов. А как насчет программируемой клеточной смерти? У многоклеточных организмов апоптоз тоже служит способом устранения повреждений. Вместо того чтобы тратить ресурсы на починку поломанной клетки, ее просто выбрасывают и заменяют на новую — дешево и сердито. Может быть, это был первый шаг к нашей современной культуре «одноразовых вещей»? Итак, половой процесс помогает удалять поврежденные гены, а апоптоз — поврежденные клетки. С точки зрения «высшего» организма половой процесс чинит поврежденные клетки, а апоптоз — поврежденные тела.

Блэкстоун считает, что машина апоптоза изначально подавала клеткам знак к слиянию, вызывая рекомбинацию и починку повреждений. Позже, у многоклеточных организмов, эта машина поменяла функциональную нагрузку — она стала вызывать смерть. В принципе для этого нужно было добавить только один шаг — каспазный каскад. Мы уже говорили, что каспазы были унаследованы от α -протеобактерий, но там они только режут на части некоторые белки, а не вызывают смерть клетки. В этом отношении интересно, что разные группы эукариот, по-видимому, вполне независимо включили каспазы в программируемую клеточную смерть. У растений, например, клеточная смерть осуществляется за счет группы родственных белков (метакаспаз), а млекопитающие используют знакомый нам каспазный каскад. Однако в обоих случаях клеточную смерть запускает высвобождение цитохрома *c* и другие белки из митохондрий. Это может означать, что машина апоптоза независимо возникала у эукариот несколько раз в ответ на один и тот же сигнал (свободные радикалы и высвобождение белков из подвергнутых стрессу митохондрий) и общее давление отбора — необходимость удаления поврежденных клеток из многоклеточного организма.

Если апоптоз связан с полицейским патрулированием многоклеточного государства, а не с «войнами паразитов», а многоклеточные организмы независимо возникали несколько раз (это так), то неудивительно, что детали этого процесса отличаются в разных группах. Если уж на то пошло, поразительно, что у независимо возникших процессов апоптоза столько общего. Откуда взялись эти общие черты?

Блэкстоун и здесь предлагает ответ. Он много лет изучал примитивных животных, таких как морские гидроидные полипы (колонии которых могут размножаться половым путем, а могут и бесполом, за счет почкования). Он утверждает, что, хотя многоклеточная колония и имеет целый ряд преимуществ перед отдельными клетками, с началом клеточной дифференцировки между клетками колонии возникает напряжение. Одни клетки должны выполнять черную работу, например перемещение колонии, а другие образуют плодовые тела — структуры для передачи генов потомкам. Что же мешает клеткам-разнорабочим взбунтоваться?

Хотя все клетки колонии генетически идентичны (по крайней мере, некоторое время), они имеют неравные возможности. У них складывается «кастовая» система, при которой одни клетки пожинаяют плоды работы других. Блэкстоун утверждает, что в колонии складываются окислительно-восстановительные градиенты. Они зависят от поступления пищи и кислорода, которое колеблется в зависимости от токов воды, других локальных флуктуаций и положения клетки в колонии (на поверхности или в толще других клеток). Некоторые клетки имеют в своем распоряжении достаточно кислорода и пищи, а другие лишены какого-то из этих ресурсов и соответственно находятся в другом окислительно-восстановительном состоянии. Дифференцировка клеток контролируется их окислительно-восстановительным состоянием за счет сигналов от митохондрий. Например, как мы уже

говорили, при голодании нехватка дыхательных электронов подает сигнал начинать сопротивляться стрессу.

Стремление к половому процессу, растущее по мере выхода свободных радикалов из митохондрий, тоже является окислительно-восстановительным сигналом. Если поврежденные клетки колонии попробуют вступить в половой процесс с другими клетками, выживание колонии в целом, скорее всего, окажется под угрозой. Ничего, кроме хаоса, из этого не выйдет. Сам сигнал к началу полового процесса служит признаком повреждения клетки. Клетка практически признается, что больше не может выполнять свою работу. Должно быть, в случае соматических клеток сильное давление отбора было направлено на преобразование окислительно-восстановительного сигнала к половому процессу в сигнал к смерти. Со временем удаление отбором поврежденных клеток проложило дорогу к возникновению особи, у которой апоптоз надзирает за стремлением к общему благу. Так отчаянные крики плененных митохондрий, некогда стимулировавшие половой процесс в отдельных клетках, в многоклеточных организмах стали караться смертью самих митохондрий и поврежденных клеток.

Этот ответ прекрасно иллюстрирует корыстные интересы разных клеток и то, как они могут меняться со временем. Окончательный результат может зависеть от окружающей среды. В случае первых эукариотических клеток и сами клетки, и их митохондрии имели собственные эгоистичные интересы. Как правило, они совпадали, но все же не всегда. В частности, если генетическое повреждение мешало клетке делиться, митохондрии оказывались в тюрьме. Они могли выбраться из заточения в результате полового слияния, потому что прямо передавались другой клетке. Сигналом к половому слиянию у простых одноклеточных организмов является выброс свободных радикалов из митохондрий. Таким образом, митохондрии действительно могут манипулировать клеткой, в которой находятся.

Однако когда клетки образовали колонии, времена изменились. Жизнь в примитивной колонии сулит много преимуществ, но ее клетки должны отказаться от возможности вернуться к независимому состоянию. Поэтому путь от колонии к настоящей многоклеточной особи чреват опасностями. Тот факт, что апоптоз есть у всех многоклеточных организмов, наводит на мысль о том, что клетки, переступившие пределы дозволенного, должны принять смертную казнь. Почему они пошли на это? Возможно, потому что поврежденные клетки были преданы собственными митохондриями. Исходящие из митохондрий сигналы в виде свободных радикалов были равнозначны признанию в том, что клетка повреждена. Будущее других клеток колонии оказывалось под угрозой. Смерть поврежденной клетки была выгодна большинству. Так поле военных действий переместилось из отдельных клеток и их митохондрий в клетки колонии, а затем в более привычную для нас обстановку, то есть в конкурирующих многоклеточных особей.

Встает вопрос: а как же размножалась колония как целое? Если любые клетки колонии, «стремящиеся» к половому размножению, элиминируются, то колония в целом должна была найти приемлемый для всех способ размножения. У современных организмов (не у всех) специализированные половые клетки образуются из клеток зародышевой линии, которая обособляется задолго до рождения^[63]. Как и почему началось такое обособление, непонятно, но если наказанием за секс, как правило, служила смерть, то, наверное, проще сделать одно исключение. Вероятно, на обособление клеток зародышевой линии было направлено сильное давление отбора. Такое решение могло привести к очень неожиданному результату. После обособления зародышевой линии многоклеточные особи могли размножаться только

половым путем. Ни особь, ни ее отдельные клетки, ни даже хромосомы больше не переходили из поколения в поколение. Тела исчезали и возникали вновь, недолговечные и неповторимые, как облака. Вы уже слышали что-то похожее? Да, я повторяю то, о чем говорил в начале этой части: эти условия обусловили появление эгоистичного гена. Какая ирония, что после долгих битв между отдельными клетками, которые дали начало многоклеточным особям, лавровым венком, возможно, был увенчан самозванец, проскользнувший через черный ход, — ген.

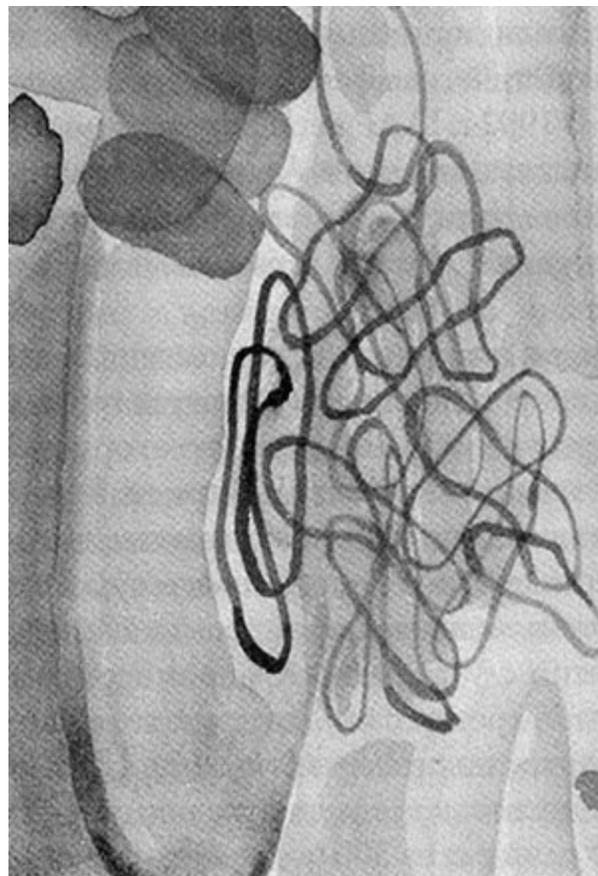
Примитивные многоклеточные колонии стоят у ворот секса и смерти, эгоистичных клеток и эгоистичных генов. Было бы крайне любопытно больше узнать об их поведении. Еще было бы интересно понять, как именно митохондрии подают сигнал к началу полового процесса в отдельных клетках. С точки зрения митохондрий половой процесс, может, и является удачным решением, но слияние двух клеток может привести к другому конфликту, а именно конфликту между двумя популяциями митохондрий из двух слившихся клеток. Эти популяции могут соперничать, а страдать будет образовавшаяся при слиянии клетка. Современные организмы, у которых есть половой процесс, прибегают к невообразимым ухищрениям, чтобы помешать передаче митохондрий одного из родителей следующему поколению. На клеточном уровне наследование митохондрий только от одного родителя является одним из определяющих признаков пола. Митохондрии не только способствовали появлению полового процесса, но и определили разделение на женщин и мужчин.

Часть 6

Битва полов

Предыстория человека и его гендерная природа

У мужчин есть сперматозоиды, а у женщин — яйцеклетки. И сперматозоиды, и яйцеклетки передают следующему поколению гены, содержащиеся в ядре, но обычно только яйцеклетка передает следующему поколению митохондрии с их маленьким, но важным геномом. Материнское наследование митохондриальной ДНК позволяет проследить родословную всех человеческих рас до «митохондриальной Евы», которая жила в Африке 170 000 лет назад. Свежие данные подвергают сомнению эту парадигму, зато проясняют, почему обычно именно мать передает потомству митохондрии. Более того, они помогают объяснить, почему вообще возникли два пола.



Митохондриальный геном — маленькая кольцевая ДНК, которая передается ребенку от матери вместе с митохондриями

В чем заключается коренное биологическое различие между полами? Думаю, большинство людей назовут Y-хромосому, но они ошибутся. Многие слышали, что Y-хромосома играет важнейшую роль в половом развитии, но тем не менее даже у людей она не всегда однозначно определяет пол. Примерно одна женщина из 60 тысяч является

носителем Y-хромосомы и, соответственно, имеет типично мужское сочетание хромосом XY. Приведу печальный пример: в 1985 г. Марию Патиньо, испанскую чемпионку по забегу на 60 м с барьерами, подвергли публичному унижению и лишили всех медалей, после того как она не прошла обязательный «тест на пол», несмотря на то что она явно не была мужчиной и не использовала допинг. На самом деле она была «устойчива к андрогену». Ее тело не откликалось на естественное присутствие тестостерона и поэтому развивалось «по умолчанию», то есть как женское тело. Никакого «незаслуженного» гормонального или мышечного преимущества перед другими женщинами у нее не было. Почти три года спустя, после долгих юридических разбирательств, Международная любительская легкоатлетическая федерация (IAAF) восстановила Марию Патиньо в правах. В 1992 г. IAAF вообще отменила эти тесты, а в мае 2004 г., перед Олимпийскими играми в Афинах, Международный олимпийский комитет постановил, что принимать участие в играх могут даже транссексуалы, потому что у них тоже нет гормонального преимущества.

Интересно, что Y-хромосома есть у каждой пятисотой олимпийской спортсменки. В человеческой популяции в целом она встречается гораздо реже. Видимо, какое-то физическое преимущество она дает (но с гормонами оно не связано). Нередко имеют Y-хромосому модели и актрисы. Как ни забавно, внешние данные ее носительниц (они часто оказываются высокими и длинноногими красавицами) привлекательны для гетеросексуальных мужчин. Напротив, некоторые мужчины лишены Y-хромосомы, а вместо нее имеют вторую X-хромосому. В этом случае одна из X-хромосом, как правило, содержит мелкий фрагмент Y-хромосомы, который содержит критический ген, определяющий развитие носителя как мужчины. Тем не менее иногда она его не содержит, а носитель все равно развивается как мужчина. Несколько чаще (примерно один раз на 500 родившихся мальчиков) встречается сочетание XXY (синдром Клайнфелтера). По результатам теста, после которого дисквалифицировали Марию Патиньо, люди с таким сочетанием могли бы войти в женскую сборную на Олимпийских играх — с гистологической точки зрения это женщины (так как у них есть вторая X-хромосома), хотя по всем остальным признакам это мужчины. Встречаются и другие необычные сочетания, в том числе такие, которые приводят к гермафродитизму, когда у одного человека есть признаки обоих полов, например и яичники, и семенники.

Маловажность Y-хромосомы становится очевидной, если рассмотреть детерминацию пола у разных видов. Почти все млекопитающие имеют знакомую нам систему X/Y-хромосом, но есть и исключения. Журналисты небезосновательно трубят тревогу, что Y-хромосома вымирает. Дело в том, что мутации, затрагивающие Y-хромосому, трудно скорректировать (в норме Y-хромосома только одна, и рекомбинация невозможна, так как нет «чистовика», который можно было взять за образец), а накопление мутаций может привести к «мутационному коллапсу». Известны случаи, когда млекопитающие действительно утратили Y-хромосому. Это произошло, например, у двух видов слепушонок (*Ellobius tancrei* и *E. lutescens*) — небольших грызунов семейства хомяковых. У *E. tancrei* оба пола имеют непарные X-хромосомы, а у *E. lutescens* и самки и самцы несут две X-хромосомы. Детерминация пола у слепушонок остается полной загадкой, но отрадно сознавать, что исчезновение Y-хромосомы не означает вымирания мужчин как класса.

Если заглянуть чуть дальше, X- и Y-хромосомы вообще начинают казаться несущественной подробностью. Половые хромосомы птиц (их обозначают как W- и Z-хромосомы) содержат другой набор генов, чем у млекопитающих, и, возможно, возникли

независимо. Они наследуются не так, как у млекопитающих, а наоборот: самцы несут две Z-хромосомы (как самки млекопитающих), а самки несут по одной копии W- и Z-хромосомы. Интересно, что у рептилий, от которых произошли и птицы и млекопитающие, существуют обе хромосомные системы, а также ряд вариаций. Самое поразительное, что детерминация пола у холоднокровных рептилий часто вообще не зависит от половых хромосом, а зависит от температуры инкубации яиц. Например, у аллигаторов самцы получаются из яиц, развивающихся при температуре выше 34 °С, а самки — из яиц, развивающихся при температуре меньше 34 °С; при промежуточной температуре получаются и самцы и самки. У других рептилий все может быть наоборот. Скажем, у морских черепах самки развиваются из яиц, инкубируемых при более высокой температуре.

Разнообразие вариантов детерминации пола не исчерпывается рептилиями. У перепончатокрылых насекомых (муравьи, осы, пчелы и др.) самцы часто развиваются из неоплодотворенных яиц, а самки — из оплодотворенных. Поэтому если пчелиная матка спаривается с трутнем, ее дочери имеют три четверти общих генов, а не половину, как в случае систем X/Y или W/Z. Такие сходные генетические черты могли способствовать отбору на уровне колонии, а не на уровне особей, приводя к возникновению эусоциальности, когда размножение является уделом особой касты.

У некоторых ракообразных пол пластичен, то есть особи могут его менять. Возможно, самый странный пример представляют собой разнообразные членистоногие, которых заражают бактерии рода *Wolbachia*. Они превращают самцов в самок, обеспечивая свое попадание в яйцеклетку (со спермиями эти бактерии не передаются). Иными словами, пол определяется инфекцией. Есть и примеры половой пластичности, не связанные с инфекцией. Например, пол могут менять некоторые тропические рыбы, в частности обитатели коралловых рифов. (Представляете, как это могли бы обыграть создатели мультфильма «В поисках Немо»?) На самом деле, большинство рыб, живущих в коралловых рифах, в какой-то момент жизни меняют пол; редкие оригиналы, которые этого не делают, презрительно называются раздельнополыми. Все остальные — убежденные транссексуалы: у одних самцы становятся самками, и наоборот, другие меняют пол то туда, то обратно, а третьи вообще гермафродиты, то есть самцы и самки одновременно.

Если в этой половой какофонии и просматривается какой-то порядок, то он точно не связан с Y-хромосомой. С эволюционной точки зрения пол случаен и переменчив, как картинка в калейдоскопе. Один из оплотов стабильности — это существование двух полов. За исключением некоторых грибов (о них чуть позже), существует очень мало организмов, имеющих больше двух полов. Тем не менее странно уже то, что разнополость вообще нужна. Дело в том, что существование двух полов вдвое снижает число потенциальных партнеров. Встает вопрос: а что плохого в одном поле (то есть в полном отсутствии полов)? Тогда был бы шире выбор потенциальных партнеров, стерлись бы различия между гомосексуалистами и сторонниками традиционной ориентации. Все были бы счастливы, разве нет? К сожалению, нет. В этой части книги мы увидим, что к худу или к добру, но мы обречены на два пола. Надеюсь, вы уже догадались, что виноваты в этом митохондрии.

13. Асимметрия пола

У пола есть два фундаментальных аспекта. Первый — это сама потребность в партнере, второй — потребность в специализированных типах спаривания, когда нужен не кто попало, а представитель противоположного пола.

О спаривании мы говорили в части 5 книги. Пол называют величайшей экзистенциальной нелепостью, так как он предполагает двойные затраты: при половом размножении два партнера производят одного потомка, в то время как при бесполом размножении один родитель производит две идентичные копии. Воинствующие феминистки и эволюционные биологи сходятся в том, что самцы — обуза для общества.

Большинство эволюционистов полагают, что преимущество пола связано с рекомбинацией ДНК. Это помогает удалять «неисправные» гены и повышает уровень изменчивости, позволяющей идти на шаг впереди от изобретательных паразитов или быстрых изменений условий окружающей среды (хотя все эти предположения нуждаются в экспериментальной проверке). Конечно, для рекомбинации нужны двое, отсюда необходимость по крайней мере в двух родителях. Но даже если мы согласны, что рекомбинация, а значит и спаривание, — это важно, то почему нельзя спариваться с кем попало? Почему все не могут быть одного пола? Или, учитывая чисто практические ограничения, связанные с оплодотворением, почему все не могут быть гермафродитами и объединять обе половые функции в одном теле?

На последний вопрос можно ответить после самого поверхностного обзора гермафродитизма. Он показывает, что у гермафродитов жизнь не мед. Немецкого философа Артура Шопенгауэра, известного женоненавистника, однажды спросили, почему мужчины неплохо ладят друг с другом, в то время как женщины враждебно относятся к представительницам своего пола. Он ответил, что все женщины имеют одно ремесло (надо полагать, охоту за мужчинами), а мужчины занимаются разными вещами, и потому им нет нужды столь безжалостно соперничать. Спешу решительно отмежеваться от этой точки зрения, но она помогает понять, почему в природе так мало гермафродитных видов животных (о растениях я сейчас не говорю). Все особи-гермафродиты имеют одинаковое ремесло и вынуждены конкурировать друг с другом.

Неприятности, связанные с такой конкуренцией, можно оценить на примере морского плоского червя *Pseudobiceros bedfordi*. При спаривании этих гермафродитных червей разыгрываются настоящие битвы. У каждого из соперников есть два пениса, и они орудуют ими как фехтовальщики, пытаясь как замазать партнера спермой, так и самому не подвергнуться оплодотворению. Эйякулят прожигает отверстие в покровах червя, так что тот иногда разрывается надвое. Проблема в том, что каждый из участников битвы хочет быть самцом. Самка почти по определению вкладывает в потомство больше ресурсов, а это означает, что особи передадут потомству больше своих генов, если смогут оплодотворить других, оставшись неоплодотворенными. Мужская часть червя стремится «гулять на стороне», а женская — «не залететь». Похоже, что зависть к пенису — явление, выходящее за рамки психологии. Согласно бельгийскому эволюционному биологу Нико Михиелсу, мужская стратегия спаривания, то есть разбрызгивание спермы, может быть присуща всему виду гермафродитных животных и приводит к формированию таких странных половых конфликтов, как фехтование пенисами у плоских червей. Два специализированных пола —

путь из этой западни. Самки и самцы расходятся в представлениях о том, когда спариваться и с кем; самцы обычно более настойчивы, а самки более разборчивы. Итог — эволюционная гонка вооружений, в которой каждый пол оказывает влияние на адаптации другого, не давая осуществиться наиболее диким стратегиям спаривания. Как правило, гермафродитный образ жизни подходит виду, если шансы найти партнера невелики, например в популяциях с низкой плотностью или у неподвижных организмов (вот почему многие растения — гермафродиты), а разные полы появляются у подвижных видов и видов с высокой плотностью популяций.

Все это очень интересно, но скрывает более глубокую тайну: происхождение асимметрии мужской и женской роли. Я уже упоминал, что самки «почти по определению» вкладывают в потомство больше ресурсов. Некоторые могут усмотреть в этом замечании мужской шовинизм: дескать, самец может, сделав дело, уйти, куда ему вздумается. Имелось в виду не это. У многих организмов, размножающихся половым путем, различия во вкладе родителей минимальны. Амфибии и рыбы, например, производят яйца, которые оплодотворяются снаружи и часто развиваются без какого-либо дальнейшего родительского вклада; у некоторых ракообразных о молоди заботятся только самцы. У морских коньков отец вынашивает оплодотворенные яйца в выводковой сумке. По сути, он беременеет, а потом производит на свет до 150 мальков. Тем не менее глубинное неравенство между полами остается и в этих случаях, только оно проявляется на уровне половых клеток (гамет). Сперматозоиды мелкие и малоценные. У мужчин (и самцов вообще) их хоть пруд пруди. Напротив, женщины, и самки вообще, образуют гораздо меньше яйцеклеток значительно большего размера. Не в пример скользким различиям, основанным на половых хромосомах, это различие абсолютно. Самки образуют большие неподвижные яйцеклетки, а самцы — маленькие подвижные сперматозоиды.

На чем основана эта асимметрия? Предлагались разные объяснения. Одно из самых убедительных говорит о дестабилизирующем противостоянии качества и количества — маленького числа больших гамет и большого числа маленьких гамет. Дело в том, что оплодотворенное яйцо содержит не только гены, но и все питательные вещества и всю цитоплазму (а также все митохондрии), необходимые для роста нового организма. Между потребностями потомства и родителей неизбежно возникает напряжение. Для хорошего старта в жизни потомство «хочет» получить много питательных веществ и цитоплазмы, а родители «хотят» пожертвовать как можно меньшим, оплодотворив как можно больше. Родительская жертва обходится особенно дорого, если родители микроскопически малы, а именно так и обстояло дело на заре эволюции пола более миллиарда лет назад.

Если успех оплодотворенного яйца зависит, по крайней мере отчасти, от количества вложенных в него ресурсов, то можно наивно предположить, что естественный отбор будет способствовать одинаковому вкладу от обоих родителей. Действительно, затраты родителей при этом будут минимальны, а польза для потомства — максимальна. По этим меркам сперматозоиды не вкладывают в следующее поколение практически ничего, кроме генов, и не имеют селективного преимущества. Фактически они ведут себя как паразиты — берут, ничего не давая взамен. Паразитическое поведение — не такая уж редкость, но почему сперматозоиды паразитируют *всегда*? В случае амфибий и рыб, выметывающих яйца в окружающую среду, можно дать такой ответ: миллионы мелких сперматозоидов могут оплодотворить больше яиц за счет «сплошного охвата». Тем не менее странно, что сперматозоиды и яйца сохранили огромную разницу в размерах даже при внутреннем

оплодотворении. В мире млекопитающих миллионы мелких сперматозоидов стремятся к одной-двум яйцеклеткам, запертым в фаллопиевой трубе, а не к тысячам рассеянных по океану яиц. Почему? Потому что уже поздно (или просто незачем) что-то менять? Или существует какая-то более фундаментальная причина огромной разницы в размерах? Есть веские доказательства в пользу того, что такая причина существует.

Материнское наследование

Поиск фундаментального различия между полами завел нас обратно к примитивным эукариотическим организмам, таким как водоросли и грибы. Некоторые из них имеют два пола, хотя никаких явных различий между их гаметам нет. Такие организмы называются *изогамными*, то есть их гаметы имеют одинаковый размер. Собственно говоря, два пола практически идентичны во всех отношениях, и логичнее называть их не полами, а типами спаривания. Однако отсутствие различий между двумя типами спаривания акцентирует внимание на то, что их все-таки два. Особи могут спариваться только с половиной популяции. Как отмечали первые исследователи этой темы, Лоренс Херст и Уильям Хамилтон, если поиск партнера затруднен, то выбор из половины популяции является серьезным ограничением. Представьте, что в популяции появился мутантный тип спаривания, который может спариваться с обоими существующими типами спаривания. Этот третий тип должен распространиться очень быстро, ведь у него вдвое больше потенциальных партнеров. Любые последующие мутанты, которые могли бы спариваться со всеми тремя типами, имели бы сходное преимущество. Число типов спаривания тогда должно стремиться к бесконечности; и действительно, у широко распространенного гриба щелелистника обыкновенного (*Schizophyllum commune*) их 28 тысяч. Если уж нельзя вообще без полов, то лучше иметь как можно больше. Два пола — худший из всех возможных вариантов.

Почему же многие изогамные виды все же имеют два типа спаривания? Если асимметрия полов — это та крупная неравенства, из которого вырастает неравенство во всех прочих областях, то в первую очередь следует обратиться к водорослям и грибам.

В этих группах мы видим такую нетерпимость, по сравнению с которой наши собственные гендерные конфликты — это торжество мира и любви. Посмотрим на примитивную водоросль *Ulva*. Это многоклеточная водоросль, образующая «листья» толщиной всего две клетки, но длиной до метра. Ульва образует идентичные гаметы (изогаметы), которые содержат и хлоропласты и митохондрии. Две гаметы и их ядра сливаются абсолютно нормальным образом, а вот их органеллы атакуют друг друга с жестокостью дикарей. Через пару часов после слияния хлоропласты и митохондрии одной из гамет превращаются в разбухшую массу и вскоре полностью дегенерируют.

Эта крайность хорошо иллюстрирует общую тенденцию. Общим знаменателем является нетерпимость органелл одного из двух родителей к органеллам другого, но методы уничтожения широко варьируют. Возможно, самый яркий пример — это одноклеточная водоросль *Chlamydomonas reinhardtii*. На первый взгляд она не укладывается в общее правило. Одна половина хлоропластов не уничтожает другую в бессмысленном приступе жестокости, наоборот, хлоропласты мирно сливаются. Однако биохимический анализ показывает, что эта водоросль не отличается большим миролюбием, чем все ее родичи. Она обладает утонченной нетерпимостью образованного нациста. На научном языке это называется селективное «молчание»: уничтожаются не сами органеллы, а их ДНК,

инфраструктура же остается неповрежденной. Одна ДНК атакует другую смертоносными ферментами. Согласно некоторым исследованиям, в общей сложности растворяется около 95 % ДНК органеллы, но скорость разрушения с одной стороны чуть выше, чем с другой. Выжившая ДНК по определению происходит от «материнского» организма.

Суть в том, что слияние ядер и рекомбинация — это хорошо, но органеллы (хлоропласты и митохондрии) почти всегда наследуются только от одного родителя. Проблема не в органеллах, а в их ДНК. В ней есть что-то, что противно природе. Две клетки сливаются, но только одна передает потомству ДНК органелл.

В этом и заключается глубинное различие между полами. Женский пол передает потомству органеллы, а мужской — нет. Это приводит к *материнскому наследованию*: органеллы, такие как митохондрии, в норме наследуются только по материнской линии, как иудаизм. Осознание того, что митохондрии наследуются только от матери, пришло не очень давно, в 1974 г., когда это впервые показали на гибридах лошади и осла генетик и джазовый пианист Клайд Хатчинсон III и его коллеги в Университете Северной Каролины.

Неужели в этом и заключается коренное различие между полами? Лучший способ проверить — это рассмотреть исключения из правила. Мы уже говорили, что у гриба *S. commune* 28 тысяч типов спаривания. Они кодируются двумя генами несовместимости на разных хромосомах, и каждый из генов имеет много версий (аллелей). Особь наследует один из 300 с лишним возможных аллелей на одной хромосоме и один из 90 с лишним аллелей на другой, что и дает 28 тысяч возможных сочетаний. Клетки с одинаковым аллелем на какой-либо из двух хромосом не могут спариваться. Такие клетки часто родственны между собой, так что ситуация в целом способствует скрещиванию неродственных особей. Однако если гаметы имеют разные аллели на обеих хромосомах, они могут спариваться. Это означает, что каждая гамета этого гриба может спариваться с более чем 99 % популяции, а не с несчастными 50 %, как все остальные организмы.

Но как же грибы ведут учет своих органелл с таким разнообразием полов? Есть ли у них материнское наследование? Если да, то, учитывая существование 28 тысяч полов, откуда они знают, кто из родителей «мать»? Они решили эту проблему путем безрадостного грибного секса, без любви и без смешения физиологических жидкостей. Половой процесс для *S. commune* — это способ поместить два ядра в одну клетку, и только. Цитоплазма не принимает никакого участия в этом экстагическом союзе, и слияния клеток не происходит. Иными словами, эти грибы вообще обходят проблему пола. Можно сказать, что у них 28 тысяч полов, но точнее сказать, что у них вообще нет полов, а есть только типы несовместимости.

Тип несовместимости и пол могут загадочным образом сосуществовать в пределах одной особи, так что, возможно, эти адаптации действительно имеют разные функции. Лучшие примеры можно позаимствовать у цветковых растений (покрытосеменных), среди которых, как мы видели, много гермафродитов. В принципе это означает, что растения могут оплодотворять сами себя или ближайших родственников, и на практике, учитывая сложности, связанные с неподвижным образом жизни, именно это и должно быть наиболее вероятным вариантом развития событий. Беда в том, что такое оплодотворение способствует инбридингу, а значит, теряются все преимущества пола. Многие покрытосеменные обходят проблему за счет сочетания типов несовместимости с двумя полами, что обеспечивает аутбридинг.

В принципе можно иметь и более двух полов, сохраняя при этом материнское

наследование. Среди примитивных эукариот такие примеры есть. Назову слизевиков, у которых клетки сливаются, образуя огромный плазмодий с многочисленными ядрами. Слизевики немного похожи на грибы. Они любят расти на разлагающейся древесине или на траве и часто бывают ярко окрашены. Большой ярко-желтый пышный плазмодий слизевиков рода *Fuligo* несколько напоминает собачьи рвотные массы. С нашей точки зрения, самое интересное в слизевиках это то, что некоторые из них имеют больше двух полов, хотя у них сливаются целые гаметы, а не только ядра. Самый известный пример — это *Physarum polycephalum*. У него по меньшей мере 13 полов, которые кодируются разными аллелями гена *matA*. Эти полы схожи, но не равны — их митохондриальная ДНК ранжирована согласно определенной иерархии. После слияния гамет митохондриальная ДНК штамма высшего порядка иерархии сохраняется, а митохондриальная ДНК подчиненного штамма переваривается, полностью исчезая за несколько часов; пустые оболочки исчезают через три дня после слияния. Материнское наследование сохраняется, несмотря на множественные полы. Надо полагать, у иерархии есть пределы; трудно представить, скажем, стройную иерархию 28 тысяч полов *S. commune*. На практике больше двух полов встречаются редко.

Попробую подвести итог. *Половой акт* предполагает слияние ядер (аутбридинг можно обеспечить за счет типов несовместимости), но настоящие *полы* есть только тогда, когда происходит обобществление цитоплазмы. Иными словами, *полы* возникают, когда сливаются и клетки, и их ядра. Тогда самка передает потомству некоторые свои органеллы, а самец должен смириться с безвременной кончиной всех своих. Материнское наследование митохондрий является правилом даже у видов, которые имеют не два пола, а больше.

Эгоистичное соперничество

Почему материнское наследование — это очень важно? И почему так редко встречаются организмы с многими полами, учитывая, что они расширяют возможности спаривания и технически возможны? Наиболее широкое признание получила убедительная гипотеза, выдвинутая Ледой Космидес и Джоном Туби (Гарвард) в 1981 г. Они утверждали, что смешивание цитоплазмы двух разных клеток создает предпосылки для конфликта между разными цитоплазматическими геномами. К ним относятся не только геномы митохондрий и хлоропластов, но и геномы любых других цитоплазматических «пассажиров» — вирусов, бактерий и т. д. Если обитатели цитоплазмы генетически идентичны, между ними не будет соперничества, но если они разные, то открывается поле для конкуренции на тему того, кто попадет в гаметы.

Представьте, например, две разные популяции митохондрий, одна из которых размножается быстрее другой. Если одна популяция станет более многочисленной, то в гаметы попадут преимущественно ее представители. Другая популяция исчезнет, если не ускорит темпы собственного размножения, а если она это сделает, то, скорее всего, не сможет должным образом выполнять свою первоочередную работу, а именно производство энергии. Дело в том, что простейший способ ускорить размножение — это избавиться от «ненужных» генов (см. часть 3), а гены, ненужные митохондриям для размножения, — это, конечно, именно те гены, которые нужны клетке в целом для производства энергии. Поэтому конкуренция между митохондриальными геномами приводит к эволюционной гонке вооружений, в которой эгоистичные интересы митохондрий могут возобладать над интересами клетки.

Клетка неизбежно страдает от такого соперничества, а это создает сильное давление отбора на ядерные гены. Их задача — избежать конфликта, обеспечив идентичность всех митохондрий. Этого можно достичь за счет «селективного молчания», как у *Chlamydomonas*, но, в общем, самый безопасный способ — это вообще преградить одной из популяций путь в клетку. Заодно при этом пресекается соперничество между другими цитоплазматическими элементами, например бактериями и вирусами. Таким образом, согласно этой эгоистичной теории, два пола возникли потому, что это самый эффективный способ предотвращения конфликтов между эгоистичными цитоплазматическими геномами.

Правда, «мужские» митохондрии не собираются покорно сносить свое изгнание из гамет. Любая такая попытка наталкивается на упорное сопротивление. О реальности митохондриального эгоизма красноречиво свидетельствуют покрытосеменные растения. У гермафродитных цветковых растений митохондрии стараются не оказаться в мужской части растения. Это для них тупик, так как с пылью митохондрии не передаются. Не оказаться в пыльце им удастся за счет того, что они стерилизуют мужские половые органы, обычно вызывая прекращение развития пыльцы. Это явление, известное под довольно устрашающим названием «*мужская цитоплазматическая стерильность*», играет важную сельскохозяйственную роль, о чем подробно писал еще Дарвин. Стерилизуя мужские половые органы, митохондрии превращают гермафродита в женскую особь, тем самым способствуя своей собственной передаче. Однако это нарушает равновесие полов в популяции в целом, которая теперь состоит из женских особей и гермафродитов. Поэтому разнообразные ядерные гены, компенсирующие эгоистичные действия митохондрий, получают селективное преимущество, и полная фертильность восстанавливается. Битва в полном разгаре. «Шлейф» эгоистичных митохондриальных мутантов и ядерных генов-супрессоров показывает, что превращение гермафродитных особей в женских особей происходило у растений многократно и каждый раз подавлялось. В наше время женская двудомность (когда популяция состоит из женских и гермафродитных особей) встречается у 7,5 % видов покрытосеменных растений Европы.

Гермафродиты особенно уязвимы к мужской стерилизации, потому что женские органы оставляют открытой возможность передачи митохондрий у одной особи. Но даже когда мужские и женские половые органы находятся у разных особей, есть указания на то, что митохондрии пытаются нарушить баланс полов, нанеся ущерб самцам. Некоторые заболевания, в частности болезнь Лея, вызываются мутациями митохондриальной ДНК и чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Это напоминает действие *Wolbachia* на членистоногих. Заражение этими бактериями превращает самцов ракообразных в самок, но у многих насекомых эффект даже более кардинальный: самцы просто погибают. «Цель» бактерий, которые передаются из поколения в поколение только в яйцеклетке, — превратить всю популяцию в самок, повысив тем самым успех собственной трансмиссии. Митохондрии тоже могут обеспечить свою передачу в яйцеклетке за счет истребления самцов, но они преуспели в этом значительно меньше *Wolbachia*. Надо полагать, это связано с тем, что «контротбор» против эгоистичных митохондрий всегда был достаточно силен. Полностью функциональные митохондрии жизненно важны для нашей жизни и здоровья, а эгоистичные мутанты, скорее всего, не смогут как следует выполнять свои функции, и отбор уничтожит их. А вот *Wolbachia*, помимо искажения соотношения полов, причиняет не так много вреда, поэтому и противодействующее давление отбора слабее.

Все эти разнообразные случаи нарушения соотношения полов связаны с тем, что

митохондрии, как и другие цитоплазматические элементы, например хлоропласты и *Wolbachia*, передаются только в яйцеклетке. Попытки нарушить это правило, скорее всего, только усугубили уже существующие различия между сперматозоидами и яйцеклетками. Например, давление эгоистичных митохондрий, возможно, внесло вклад в огромную разницу размеров сперматозоидов и яйцеклеток. Простейший способ побороть эгоистичные митохондрии — это воспользоваться их малочисленностью. Человеческая яйцеклетка содержит 100 тысяч митохондрий, а сперматозоид — меньше 100. Если мужские митохондрии вообще попадут в яйцеклетку (это случается, в том числе, у человека), они просто «потеряются» в ней. Однако этого недостаточно. Возникло много хитроумных способов вообще преградить мужским митохондриям путь в оплодотворенную яйцеклетку или заставить те, что все же попали внутрь, замолчать навеки. Например, у мышей и людей мужские митохондрии помечены белком убиквитином — «черной меткой», приговаривающей их к разрушению в яйцеклетке. В большинстве случаев мужские митохондрии деградируют в течение нескольких дней после оплодотворения. У других видов мужские митохондрии полностью исключаются из яйцеклетки или даже из сперматозоидов, как у раков и некоторых растений.

Возможно, самый странный способ избавиться от мужских митохондрий встречается у некоторых видов плодовых мушек (*Drosophila*). Их гигантские сперматозоиды в развернутом виде могут больше чем в десять раз превышать длину тела самца. Семенники, нужные для производства таких гигантских сперматозоидов, составляют более 10 % общей массы тела взрослых самцов и существенно замедляют их развитие. Зачем нужны такие мегасперматозоиды, непонятно, но они приносят в оплодотворенное яйцо значительно больше цитоплазмы, чем обычные, а кроме того, в яйцеклетке остается их хвост. Что же происходит с ним дальше? Согласно Скотту Питнику и Тимоти Карру (Сиракузский университет, Нью-Йорк, и Чикагский университет, соответственно), во время развития сперматозоида митохондрии сливаются, образуя две огромные митохондрии, занимающие всю длину хвоста и 50–90 % общего объема клетки. Они не перевариваются в яйцеклетке, но изолируются во время эмбрионального развития (в основном в средней кишке). Хвост сперматозоидов еще прослеживается в средней кишке мушки после вылупления, но вскоре выводится наружу с фекалиями. Это вполне соответствует духу материнского наследования, хотя выбранный способ избавиться от мужских митохондрий довольно эксцентричен.

Наличие множества абсолютно разных методов исключения мужских митохондрий говорит о том, что материнское наследование возникало многократно в ответ на схожее давление отбора. Это, в свою очередь, наводит на мысль, что материнское наследование неоднократно терялось, а впоследствии снова приобреталось за счет доступного на данный момент способа. Подозреваю, это означает, что утрата материнского наследования ослабляла организмы, но редко вела к их вымиранию. Примеры смещения митохондрий — *гетероплазмии* — действительно есть. Это явление особенно часто встречается у грибов и покрытосеменных. В одном большом исследовании 295 видов покрытосеменных оказалось, что почти 20 % изученных видов в некоторой степени наследуют митохондрии от обоих родителей. Интересно, что гетероплазмия часто встречается у летучих мышей. Это долгоживущие, исключительно активные млекопитающие, поэтому странно, что гетероплазмия не оказывает на них отрицательного влияния. О том, какие обстоятельства или какое давление отбора способствовало появлению гетероплазмии у летучих мышей, почти ничего не известно, но есть некоторые основания полагать, что некоторый отбор на

наиболее приспособленные митохондрии мог происходить непосредственно в мышцах, отвечающих за полет.

Мы навлекли на себя митохондриальную гетероплазмию, когда разработали некоторые вспомогательные репродуктивные методы, особенно метод переноса ооплазмы. Он заключается в том, что в яйцеклетку бесплодной женщины вводится цитоплазма здоровой женщины-донора вместе с ее митохондриями. Таким образом, развивающийся организм содержит митохондрии двух разных женщин. Перенос ооплазмы широко освещался в средствах массовой информации; я уже упоминал во введении, что одна газета напечатала статью о нем под заголовком «Младенцы от двух матерей и одного отца». Этот метод помог появиться на свет более чем тридцати вполне здоровым на вид малышам, несмотря на ядовитые комментарии, что это «все равно что пытаться спасти скисшее молоко, подлив в него свежего». Смещение двух митохондриальных популяций, то есть именно то, чего так старательно избегает природа, в сочетании с подозрительно высоким уровнем аномалий развития, грозящих выкидышем, привело в США к мораторию на этот метод. Тем не менее для непредвзятого скептика самое странное то, что он вообще работает. Гетероплазмия, несомненно, тревожит разум и, возможно, ослабляет организм, но не является чем-то абсолютно несовместимым с жизнью.

Если, как мы видели, глубинное различие между полами связано с ограничением передачи митохондрий в яйцеклетку, то граница между полами начинает казаться до странности зыбкой. В научных статьях и книгах мы читаем о прямом конфликте: дескать, «потомство не выносит смешения родительских органелл». В реальности, однако, правило, диктующее существование двух полов и вынуждающее нас искать партнера только в половине популяции, постоянно нарушается и переписывается. Такое впечатление, что митохондриальная гетероплазмия часто имеет на удивление мало вредных последствий, и признаков прямого конфликта мало. Таким образом, имеющиеся данные указывают на то, что митохондрии играли центральную роль в возникновении двух полов, однако конфликт геномов мог быть далеко не единственной причиной. Возможно, были и другие — менее явные, но более глубокие.

Это новое понимание роли митохондрий пришло, как ни странно, из совершенно иной области науки — изучения человеческой предыстории и популяционных миграций за счет прослеживания митохондриальных генов. Такие исследования пролили свет на некоторые из самых увлекательных аспектов ранней истории человека, например на наши отношения с неандертальцами. Все эти исследования основаны на допущении, что наследование митохондриальной ДНК является строго материнским и что смешивание абсолютно невозможно. В последнее время появились данные, поставившие под сомнение справедливость этого допущения применительно к человеку, и некоторые выводы, некогда считавшиеся неопровержимыми, теперь выглядят значительно менее надежными. Тем не менее они помогли объяснить не только происхождение пола, но ряд прежде неясных аспектов бесплодия. В следующих двух главах мы узнаем, почему.

14. Предыстория человека и ее связь с проблемой пола

В 1987 г. Ребекка Канн, Марк Стоункинг и Аллан Уилсон (Калифорнийский университет в Беркли) опубликовали в журнале *Nature* свою знаменитую статью. Она отчасти основывалась на уже известных данных и тем не менее произвела революцию в нашем понимании собственного прошлого, хотя речь в ней шла вовсе не о палеонтологических находках и не о ядерных генах, а о митохондриальной ДНК. Изучив образцы митохондриальной ДНК 147 современных людей из пяти географических популяций, Канн, Стоункинг и Уилсон сделали вывод, что они близкородственны и восходят к женщине, которая жила в Африке примерно 200 тысяч лет назад. От этой «африканской», или «митохондриальной» «Евы» и происходят все жители Земли.

Чтобы в полной мере оценить радикальный характер этого вывода, нужно познакомиться с контекстом. Существует давняя вражда между двумя племенами палеоантропологов. Одни полагают, что современные люди расселились из Африки относительно недавно, вытеснив более ранних выходцев с того же континента — неандертальцев и *Homo erectus*. Другие считают, что древнейшие люди обитали и в Африке, и в Азии, по крайней мере миллион лет назад, если не раньше. Если правы вторые, то эволюционный переход от древнейших людей к анатомически современному человеку происходил параллельно в разных частях Старого Света.

Эти две точки зрения имеют политическую нагрузку. Если люди вышли из Африки менее 200 тысяч лет назад, то все различия между нами, по большому счету, поверхностны, так как у нас было очень мало времени на эволюционную дивергенцию. При этом мы, возможно, несем ответственность за вымирание наших ближайших родственников — неандертальцев. С другой стороны, если человеческие расы возникали параллельно, то различия между нами поверхностными не назовешь. Тогда расовые и культурные особенности имеют глубокие биологические корни, и идеал равенства всех людей оказывается под угрозой. На оба варианта могло повлиять скрещивание между популяциями, но в какой мере, неизвестно. Хорошая иллюстрация этой дилеммы — судьба неандертальцев. Были ли они отдельным подвидом, который мы довели до вымирания, или все же скрещивались с анатомически современными кроманьонцами, появившимися в Европе около 40 тысяч лет назад? Если без обиняков, виновны ли наши предки в геноциде или в беспорядочных половых сношениях? Современные люди, как ни прискорбно, способны и на то и на другое, иногда одновременно.

Палеонтологическая летопись фрагментарна и пока не позволяет отдать предпочтение одной из этих гипотез. Это связано в том числе и с тем, что по нескольким разрозненным костям, относящимся к разным периодам, очень трудно сказать, что происходило с популяцией. Возможно, она дала начало другой популяции на том же месте, а возможно, вымерла, или же ее вытеснила другая популяция, пришедшая из другого географического региона, или, может быть, она скрещивалась с какой-то другой популяцией. Многочисленные ископаемые находки прошлого века, сложившись в цепочку недостающих звеньев, продемонстрировали контуры человеческой эволюции от обезьяноподобных предков до современных людей всем, за исключением самых упрямых креационистов. Размер мозга, например, увеличился более чем в три раза, если судить по ископаемым останкам гоминид за последние четыре миллиона лет. Однако наши знания об эволюционном пути от

австралопитеков, таких как Люси, живших примерно три миллиона лет назад, до *Homo erectus* и, наконец, *Homo sapiens*, полны зияющих пробелов. Как утверждать, изучая ископаемую находку, имеем ли мы дело с нашими предками или с параллельным, впоследствии вымершим видом? Можно ли, например, причислить к сонму наших предков Люси, или это была просто прямоходящая обезьяна, опиравшаяся при ходьбе на костяшки пальцев? Наверняка можно сказать только одно: есть много скелетов в шкафу, которые с анатомической точки зрения представляют собой промежуточные варианты между человекообразными обезьянами и людьми, даже если определить их место в эволюции человека довольно трудно. Изучение предыстории человека на основании одних лишь анатомических особенностей древних скелетов приводит в лучшем случае к неопределенным результатам.

Палеонтологическая летопись молчит и о менее давнем прошлом. Скрещивались ли мы с неандертальцами? Если да, то, может быть, в один прекрасный день мы найдем скелет, чем-то похожий на коренастого неандертальца, а чем-то — на более грациозного *Homo sapiens*. Сообщения о таких находках время от времени проскальзывают в научных журналах, но неизменно вызывают скептическую реакцию. Иан Таттерсалл комментирует один такой случай благожелательной фразой: «нельзя отказать автору этой интерпретации в смелости и богатстве воображения, но маловероятно, что большинство палеоантропологов сочтет его доказательства убедительными».

Большая проблема палеоантропологов в том, что им приходится полагаться в основном на анатомические признаки. Это неизбежно, так как, кроме костей, от древних людей мало что осталось. Хорошо было бы выделить ДНК, но в большинстве случаев это невозможно. ДНК постепенно окисляется, и почти во всех ископаемых скелетах старше 60 тысяч лет ее практически не осталось. Даже из более «молодых» скелетов можно извлечь лишь немного ядерной ДНК, и результаты секвенирования ненадежны. Таким образом, на настоящий момент палеонтологическая летопись не позволяет полностью разгадать загадку нашего прошлого.

К счастью, в нашем распоряжении есть кое-что еще. Чтобы понять наше прошлое, мы можем заглянуть в самих себя. Все гены со временем накапливают мутации, и их последовательности постепенно расходятся. Чем дольше происходила дивергенция групп, тем больше различий накопилось в последовательностях генов. Таким образом, если мы сравним результаты секвенирования ДНК группы людей, мы можем примерно оценить степень их родства (по крайней мере, друг относительно друга). Чем меньше различий, тем теснее родство. Уже в 1970-е гг. генетики занялись популяционными исследованиями человека и стали изучать генетические различия между представителями разных рас. Результаты свидетельствовали о том, что межрасовая изменчивость не столь значительна, как считалось раньше. Как правило, изменчивость в пределах рас больше, чем межрасовая изменчивость, а это говорит о том, что общий предок всех людей жил относительно недавно. Более того, самая значительная изменчивость отмечена у коренных жителей Африки к югу от Сахары. Это значит, что последний общий предок всех человеческих рас действительно жил в Африке, причем относительно недавно, во всяком случае менее миллиона лет назад.

К сожалению, этот подход имеет много недостатков. Ядерные гены накапливают мутации очень медленно, миллионы лет. Человек и шимпанзе все еще имеют 95–99 % общих последовательностей ДНК (точная цифра зависит от того, считаем ли мы некодирующую ДНК). Если метод, основанный на генных последовательностях, с трудом позволяет

отличить человека от шимпанзе, то для различения человеческих рас явно нужно что-то более тонкое. Еще одна проблема этого метода — неясность, касающаяся роли естественного отбора. В какой мере гены дивергируют свободно и с одинаковой скоростью (нейтральный эволюционный дрейф), а в какой на скорость изменений влияет отбор, благоприятствующий сохранению определенных последовательностей? Это зависит не только от генов, но и от их взаимодействия друг с другом, а также от факторов окружающей среды — климата, питания, инфекций и миграций. Однозначного ответа, как правило, нет.

Но основная проблема метода, основанного на анализе ядерных генов, — это опять же половой процесс. При нем происходит рекомбинация генов из разных источников, и поэтому все люди, кроме однойцевых близнецов и клонов, генетически уникальны. Это, в свою очередь, затрудняет определение родословной. Узнать, происходит ли человек от Вильгельма Завоевателя, Ноя или Чингисхана, можно, только изучив исторические источники (буде таковые имеются). Фамилия кое-что говорит о происхождении, но гены, как правило, фамилий не имеют. Два разных гена, скорее всего, происходят от двух разных предков. Мы возвращаемся к проблеме эгоистичного гена, которую обсуждали в части 5 книги: особи вида, размножающегося половым путем, эфемерны, как облака, лишь гены пребывают в веках.

Поэтому мы можем изучить историю генов и измерить их частоту в популяции, но выяснить их индивидуальное происхождение сложно, а уточнить время происхождения еще сложнее.

Вниз по материнской линии

Так обстояло дело почти двадцать лет назад, когда Канн, Стоункинг и Уилсон опубликовали свое исследование митохондриальной ДНК. Они указали на тот факт, что странный характер наследования митохондрий позволяет обойти многие проблемы метода, основанного на ядерных генах. Использование митохондриальной ДНК позволяет не только проследить эволюционные линии, но и приблизительно датировать их расхождение.

Первое принципиальное отличие ДНК митохондрий от ДНК, хранящейся в ядре, — это частота мутаций. В среднем частота мутаций в митохондриальной ДНК почти в двадцать раз выше, хотя конкретные цифры варьируют в зависимости от изучаемых генов. Такая высокая частота мутаций, как правило (но важно помнить, что не всегда), равнозначна высоким темпам эволюции и связана с близостью митохондриальной ДНК к свободным радикалам, образующимся при клеточном дыхании. Этот эффект усиливает межрасовые различия. Если ядерная ДНК едва позволяет различить шимпанзе и людей, митохондриальные часы позволяют выявить различия, накопившиеся за десятки тысяч лет, а это как раз самая подходящая скорость для изучения древнейшей истории.

Второе различие, утверждали Канн, Стоункинг и Уилсон, заключается в том, что человек наследует всю свою митохондриальную ДНК от матери. Поскольку наша митохондриальная ДНК происходит из одной яйцеклетки, воспроизводится клонально при делении митохондрий во время эмбрионального развития и последующей жизни, вся она (теоретически) абсолютно одинакова. Это означает, что митохондриальная ДНК, взятая, например, из печени человека, окажется точно такой же, как и митохондриальная ДНК, взятая из кости. Оба образца будут полностью совпадать с митохондриальной ДНК матери этого человека, а митохондриальная ДНК матери точно такая же, как у ее матери и так далее.

Иными словами, митохондриальная ДНК — это фамилия, передающаяся по материнской линии, словно бы ее носители, взявшись за руки, образовали цепь, растянувшуюся на века. Колода ядерных генов тасуется и сдается заново в каждом поколении, а вот митохондриальные гены позволяют нам проследить судьбу людей и их потомков.

Третья особенность аспекта митохондриальной ДНК, которую использовала команда из Беркли, — это постоянные темпы ее эволюции. Частота мутаций, будучи высокой, остается примерно постоянной на протяжении тысяч или миллионов лет. Это допущение основано на предположении, что давление отбора на митохондриальные гены невелико, поскольку они выполняют лишь некоторые черновые работы. В каждом поколении происходят случайные мутации, и по мере того как средние значения уравниваются, они накапливаются с постоянной скоростью, словно под равномерные удары метронома, приводя к постепенному расхождению потомков «митохондриальной Евы». Допущение, возможно, небесспорное, и в последующих версиях этого метода акцент был сделан на «контрольном участке» митохондриальной ДНК — последовательности из 1000 пар оснований, которая не кодирует белки и поэтому, как утверждалось, не подвержена действию естественного отбора (мы вернемся к этому чуть позже)^[64].

Какова же скорость хода митохондриальных часов? На основании приблизительно известных сроков колонизации определенных районов (Новая Гвинея была заселена минимум 30 тысяч лет назад, Австралия — 40 тысяч лет назад, обе Америки — 12 тысяч лет назад), Уилсон и его соавторы подсчитали, что скорость дивергенции составляет примерно 2–4 % за миллион лет. Эта цифра хорошо соответствует оценкам, полученным на основании дивергенции человека и шимпанзе, которая началась примерно шесть миллионов лет назад.

Если скорость подсчитана правильно, то различия между 147 образцами митохондриальной ДНК говорят о том, что последний общий предок людей, у которых были взяты ее образцы, жил примерно 200 тысяч лет назад. Более того, как и в исследованиях ядерной ДНК, наиболее значительная дивергенция была отмечена среди африканских популяций, то есть наш последний общий предок, вероятно, был африканцем. Третий важный вывод, который сделали Канн, Стоункинг и Уилсон в статье 1987 г., касался характера человеческих миграций. Большинство популяций за пределами Африки оказались «полигенными», то есть у народов, населяющих один и тот же район, встречаются разные последовательности митохондриальной ДНК. Это наводит на мысль о том, что многие районы мира колонизировались неоднократно. Подводя итог, группа Уилсон пришла к выводу, что «митохондриальная Ева» жила в Африке не так давно и что все остальные районы мира были заселены за счет нескольких миграционных волн с этого континента. Это подтверждает гипотезу о том, что Африка была колыбелью человечества.

Эти исключительно важные открытия заложили основы новой научной области, которая динамично развивалась в 1990-х гг. Наконец-то оказалось возможным предложить «строгие научные ответы» на многие вопросы, связанные с антропологией, популяционной генетикой, а также лингвистическими и культурными аспектами древней истории. Многочисленные технические усовершенствования метода позволили уточнить некоторые даты (теперь считают, что «митохондриальная Ева» жила 170 тысяч лет назад), но в основе всей последующей работы лежали положения Уилсона и его коллег. Сам Уилсон, поистине харизматическая личность, как ни печально, умер в расцвете сил от лейкемии в 1991 г. Ему было всего 56 лет.

Уверен, что Уилсон гордился бы достижениями научной области, у истоков которой он

стоял. Анализ митохондриальной ДНК ответил на многие вопросы, которым, казалось, суждено было вечно оставаться спорными. Один из них — это происхождение народа, населяющего отдаленные острова Полинезии. Знаменитый норвежский исследователь Тур Хейердал утверждал, что они были заселены из Южной Америки. Чтобы доказать это, он построил плот из бальзовых бревен, назвал его «Кон-Тики» и в 1947 г. отплыл на нем с пятью спутниками из Перу. Через 101 день они прибыли на острова архипелага Туамоту, преодолев расстояние в 8 тысяч километров. Конечно, этим они доказали только то, что это возможно, а не то, что это действительно было. Анализ митохондриальной ДНК не подтверждает гипотезу заселения Полинезии из Южной Америки, а говорит о том, что Полинезия была заселена с запада и что было по крайней мере три волны миграции, что согласуется с результатами более ранних лингвистических исследований. Примерно у 94 % жителей Полинезии последовательности митохондриальной ДНК сходны с аналогичными последовательностями народов Индонезии и Тайваня; 3,5 %, по-видимому, происходят из Вануату и Папуа — Новой Гвинеи, а еще 0,6 % — с Филиппинских островов. Интересно, что у 0,3 % жителей митохондриальная ДНК соответствует ДНК некоторых индейских племен Южной Америки, а значит, в доисторические времена между Полинезией и Южной Америкой все же могли быть какие-то контакты.

Еще один трудный вопрос, на который был найден ответ, касался неандертальцев. Судя по образцам, взятым из мумифицированного тела неандертальца, найденного в 1856 г. в окрестностях Дюссельдорфа, митохондриальная ДНК неандертальцев отличалась от митохондриальной ДНК современных людей. Никаких следов общности с неандертальцами у *Homo sapiens* не обнаружено. Это говорит о том, что неандертальцы были отдельным подвидом и никогда не скрещивались с людьми. Последний общий предок неандертальцев и людей, возможно, жил около 500–600 тысяч лет назад.

Это лишь два из многочисленных экскурсов в человеческую предысторию, открывшихся нам благодаря анализу митохондриальной ДНК. Однако нет добра без зла. Упрощенческий подход привел к тому, что теория превратилась в доктрину. Ее положения свелись к коротким фразам и повторяются, как мантра, без понимания смысла и без упоминания допущений, на которых некогда основывалась теория. Теперь мы слышим, что митохондриальная ДНК наследуется исключительно по материнской линии. Рекомбинации нет. Отбор на митохондриальную ДНК не действует, так как она кодирует лишь несколько неважных генов. Частота ее мутаций примерно постоянна. Митохондриальные гены отражают истинную филогению людей и народов.

Эта мантра беспокоила некоторых исследователей с самого начала, но лишь недавно эта тревога приобрела четкие очертания. В частности, появились указания на то, что возможна рекомбинация материнской и отцовской митохондриальной ДНК, что «ход» митохондриальных «часов» не всегда равномерен, а также на то, что некоторые митохондриальные гены (включая считавшийся «нейтральным» контрольный участок) могут находиться под сильным давлением отбора. Эти исключения заставляют усомниться в справедливости некоторых сделанных ранее выводов, однако существенно проясняют наши представления о митохондриальном наследовании и помогают нам понять истинное различие между полами.

Митохондриальная рекомбинация

Если митохондрии передаются только по материнской линии, то особых возможностей рекомбинации не просматривается. Половая рекомбинация предполагает случайный обмен ДНК между двумя эквивалентными хромосомами с образованием двух новых хромосом, каждая из которых содержит смесь генов. Ясно, что для того, чтобы рекомбинация была возможна или, по крайней мере, осмысленна, нужна ДНК из двух разных источников, то есть от двух родителей. Обмен генами между двумя идентичными хромосомами не имеет большого смысла, если только одна из двух хромосом не повреждена (это условие должно настораживать, но подробнее об этом позже). Однако в общем при половом размножении происходит рекомбинация и перегруппировка ядерных генов, то есть материнские и отцовские гены смешиваются, а рекомбинации митохондриальной ДНК не происходит, так как все митохондриальные гены происходят от матери. Таким образом, согласно ортодоксальной точке зрения, отцовская и материнская митохондриальные ДНК не смешиваются.

Тем не менее уже довольно давно было известно, что слияние митохондрий и рекомбинация митохондриальной ДНК есть у некоторых примитивных эукариот, например дрожжей. Конечно, как скажет вам любой антрополог, дрожжи — не то же самое, что человек, и такое поведение дрожжей не считалось аргументом против ортодоксальной теории. Потом митохондриальная рекомбинация была найдена и у некоторых других животных, например мидий, но и тут можно было сказать, что эти странности не имеют никакого отношения к эволюции человека. Поэтому все очень удивились, когда Баскар Тиагараян и его коллеги в Университете Миннесоты в 1996 г. продемонстрировали рекомбинацию митохондриальной ДНК у крыс. От этих данных уже нельзя было отмахнуться — как-никак братья-млекопитающие. Но худшее ждало впереди. В 2001 г. было показано, что рекомбинация митохондриальной ДНК происходит в сердечной мышце человека.

Впрочем, даже эти исследования не слишком сильно потрясли основы. Как правило, одна митохондрия содержит 5–10 копий хромосомы в качестве страховки от ущерба, связанного со свободными радикалами. Маловероятно, что один и тот же ген будет поврежден на всех хромосомах, и процесс производства белков можно будет продолжать как обычно. Однако многочисленные копии не позволяют эффективно бороться с ущербом, так как изношенные хромосомы производят смесь нормальных и ненормальных белков. Лучше починить поломку, как это делают все нормальные бактерии, а именно провести рекомбинацию с неповрежденными участками хромосом и получить хорошие рабочие копии. Такая рекомбинация между эквивалентными хромосомами в одной и той же митохондрии называется «гомологичной» рекомбинацией. Она не подрывает сам принцип материнского наследования, а просто служит способом устранения повреждений в пределах одной особи. Так что митохондрии могут сливаться и прибегать к гомологичной рекомбинации сколько им угодно. Все равно вся митохондриальная ДНК наследуется только от матери.

Тем не менее если в яйцеклетке окажутся отцовские митохондрии, то рекомбинация отцовской и материнской митохондриальной ДНК в принципе возможна. Отцовские митохондрии могут проникать в яйцеклетки человека, поэтому нельзя исключать, что некоторые из них ухитряются выжить там. Бывает ли так? Прямых свидетельств не было, поэтому разные исследовательские группы стали искать косвенные свидетельства митохондриальной рекомбинации — и нашли их. Первой ласточкой были данные Адама

Эйра-Уокера, Ноэля Смита и Джона Мейнарда Смита (Университет Суссекса), опубликованные в 1999 г. Они были, по сути, статистическими. Эти ученые утверждали, что если митохондриальная ДНК действительно воспроизводится за счет клонального размножения митохондрий, то ее последовательности должны продолжать расходиться в разных популяциях по мере того, как они приобретают новые мутации. На самом деле так происходит не всегда. Иногда всплывает «атавистическая» последовательность, до странности похожая на предковый тип. Это может произойти только по двум причинам: в результате случайных «возвратных» мутаций, что по определению крайне маловероятно, или за счет рекомбинации с кем-то, кто сохранил исходную последовательность. Такие неожиданные реинкарнации последовательностей называются *гомоплазиями*. Эйр-Уокер и его коллеги нашли немало гомоплазий. Списать их на игру случая было нельзя, и они решили, что нашли свидетельство рекомбинации.

Эта статья вызывала всеобщее возмущение. Влиятельные ученые выискали в ней ошибки, допущенные при отборе образцов ДНК (со статистикой, правда, было все в порядке). Когда ошибки исключили, свидетельства рекомбинации испарились. «Нет никаких причин для паники», — резюмировали Винсент Маколи и его коллеги в Оксфорде, и все исследователи, работающие в этой области, вздохнули с облегчением: доктрина верна, можно спать спокойно. Правда, Эйр-Уокер и его соратники стояли на своем. Они признали, что допустили ряд ошибок, но утверждали, что после их исключения данные все равно свидетельствуют о рекомбинации, а это «может быть, и не является в глазах некоторых причиной для паники, но совершенно напрасно, потому что есть очень реальная возможность того, что допущение, которое мы столько времени считали справедливым, неверно».

В том же 1999 г. (и более того, в том же номере «Записок Королевского общества») Эрика Хагельберг, бывшая студентка оксфордской группы, и ее коллеги высказали свое предположение в пользу рекомбинации митохондриальных генов. Они нашли у нескольких неродственных групп, населяющих тихоокеанский остров Нгуна (архипелаг Вануату), одну и ту же редкую мутацию. Было четко видно, что митохондриальная ДНК представителей этих групп унаследована из разных источников, и тем не менее одна и та же мутация встречалась многократно. Значит, она либо возникала несколько раз независимо (что невероятно), либо возникла один раз, а потом была передана в другие популяции (что возможно только за счет рекомбинации). Однако и тут доктрина устояла. Загадочная мутация оказалась связана с неправильной настройкой секвенатора, который почему-то выдавал результат со смещением на 10 пар оснований. После внесения поправок она исчезла. Авторам статьи пришлось опубликовать опровержение, и сама Хагельберг теперь называет эту досадную историю своей «печально известной ошибкой».

К 2001 г. рекомбинация митохондриальной ДНК выглядела, мягко говоря, сомнительно. Два крупных исследования были опровергнуты, и хотя авторы обеих статей настаивали на том, что часть их данных все же подает повод к сомнениям, всем было понятно, с чем связаны такие заявления: надо же как-то спасти подмоченную репутацию. Казалось, отсутствие рекомбинации митохондриальной ДНК можно считать доказанным.

Однако вскоре появились свежие сомнения. В 2002 г. Марианна Шварц и Джон Виссинг (Университетская больница Копенгагена) сообщили, что один из их пациентов, двадцативосьмилетний молодой человек с митохондриальным нарушением, унаследовал часть митохондриальной ДНК от отца и имел смесь материнской и отцовской ДНК — ту

самую гетероплазмия, которой так страшились приверженцы ортодоксальной доктрины. Гетероплазмия носила мозаичный характер: митохондрии в мышечных клетках имели 90 % отцовской и лишь 10 % материнской ДНК, а клетки крови содержали почти 100 % материнской ДНК. Впервые было однозначно показано наследование отцовской митохондриальной ДНК у людей. Стало ясно, что отцовская ДНК действительно может «просачиваться» в яйцеклетку, в данном случае ее заметили только потому, что она вызвала болезнь. Вопрос встал ребром: если в одном человеке уживаются две митохондриальные популяции (от отца и от матери), возможна ли рекомбинация между ними?

Ответ простой: *да*. В 2004 г. группа Константина Храпко (Гарвард) сообщила в журнале *Science* о том, что 0,7 % разнородной митохондриальной ДНК в мышцах пациента имеет следы рекомбинации. Итак, рекомбинация митохондриальной ДНК человека возможна. Но это еще не говорит о том, что рекомбинантные гены передаются потомству. Рекомбинация в митохондриях мышечных клеток — пожалуйста, сколько угодно, но чтобы рекомбинантная форма была передана по наследству, рекомбинация должна произойти в оплодотворенной яйцеклетке. Пока что никаких свидетельств этого нет, хотя, возможно, дело в том, что их никто не искал. В целом статистика популяционных исследований говорит о том, что такая рекомбинация случается крайне редко. Очень редкие факты рекомбинации не рушат стройную теорию, но могут объяснить ряд загадочных отклонений в генетической организации.

Тем не менее я хотел подчеркнуть вот что: в эволюционном масштабе некоторый уровень рекомбинации митохондриальной ДНК возможен. Что это: странный выверт эволюции или нечто, исполненное глубокого смысла? Мы вернемся к этому вопросу чуть позже. Сначала давайте рассмотрим другие случаи расхождения фактов с ортодоксальной доктриной.

Сверим часы

Митохондриальная ДНК годится не только для реконструкции человеческой предыстории. Она широко используется в криминалистике, особенно при идентификации человеческих останков. Этот метод тоже основан на допущении, что наследуется лишь материнская митохондриальная ДНК. Наверное, самый известный случай применения этого метода — это идентификация останков последнего российского императора Николая Второго, расстрелянного в 1918 г. вместе с семьей и слугами. В 1991 г. из могилы под Екатеринбургом были извлечены девять скелетов, в том числе, предположительно, скелет самого императора.

На помощь призвали генетиков. Оказалось, что митохондриальная ДНК предполагаемого императора не вполне соответствует митохондриальной ДНК его ныне здравствующих родственников. Как ни странно, в исследованном образце была обнаружена гетероплазмия. Решить вопрос позволила эксгумация тела младшего брата императора, великого князя Георгия Романова, умершего от туберкулеза в 1899 г. Великий князь и последний российский император должны были унаследовать от матери идентичную митохондриальную ДНК, и полное соответствие позволило бы точно сказать, что останки принадлежат Николаю Второму. Соответствие действительно оказалось полным: великий князь тоже был носителем гетероплазмии.

Этот случай привлек внимание общественности к практической пользе

митохондриального анализа, однако поднял и несколько щекотливых вопросов, например, как часто встречается гетероплазмия? Она не всегда связана с «просачиванием» в яйцеклетку отцовской ДНК, причиной могут быть и митохондриальные мутации. Предположим, что в ДНК одной из митохондрий возникает мутация. Во время эмбрионального развития размножаются и мутантные, и нормальные митохондрии, а в результате взрослый человек имеет митохондрии с двумя типами ДНК. Это обычно замечают, только когда мутации вызывают болезнь, поэтому реальная частота встречаемости таких мутаций была неизвестна. Практическое значение этого вопроса для судебной медицины не вызывало сомнений, и за тему взялись сразу несколько исследовательских групп. Их результаты, хорошо согласующиеся друг с другом, удивили всех. Гетероплазмия встречается по крайней мере у 10, а возможно, у 20 % людей, и причиной, как правило, являются мутации.

Из этого следует два важных вывода. Во-первых, гетероплазмия встречается гораздо чаще, чем считалось раньше, а это заставляет по-новому взглянуть на «эгоистичную» митохондриальную модель пола. Если две конкурирующие популяции митохондрий счастливо уживаются в одном организме (в большинстве случаев не вызывая заболеваний), то слухи об их конфликте были явно преувеличены. Во-вторых, скорость митохондриальных мутаций оказалась гораздо выше, чем ожидалось. Попытки оценить ее, сравнивая последовательности дальних родственников, дали неоднозначные результаты, но есть основания полагать, что одна мутация случается примерно раз в 40–60 поколений, то есть раз в 800–1200 лет. Напротив, скорость дивергенции, подсчитанная на основании известных дат колонизации и ископаемых находок, дает примерно одну мутацию на 6000–12000 лет. Несоответствие огромно. Согласно более «быстрым» часам, «митохондриальная Ева» жила примерно 6000 лет назад. Это уже больше похоже на библейскую, а не на «африканскую Еву» (напомню, она жила 170 тысяч лет назад). Более поздняя датировка откровенно неверна, но в чем причина столь существенного расхождения?

Возможно, ответ может дать ископаемый человек, найденный в юго-западной Австралии близ озера Мунго в 1969 г. Эта находка — анатомически современный человек, предположительно живший 60 тысяч лет назад, — является источником самой старой известной митохондриальной ДНК. В 2001 г. австралийская группа ученых расшифровала ее последовательность. Результат поразил всех — ничего подобного у современных людей нет. Линия полностью вымерла^[65]. Это заставляет серьезно задуматься. В частности, о том, что неандертальцев относили к отдельному (вымершему) подвиду на основании исчезнувшей митохондриальной последовательности, а теперь мы видим анатомически современного человека, с митохондриальной последовательностью которого случилось то же самое. Если следовать той же логике, то следует признать, что человек с озера Мунго тоже относится к отдельному вымершему подвиду, но, судя по его анатомии, ядерные гены у нас с ним общие. Надо полагать, между популяциями все же была некоторая генетическая преемственность. Простейший способ разрешить противоречие — это признать, что митохондриальная последовательность не всегда отражает историю популяции. Но тогда встает вопрос о том, насколько оправданы наши трактовки прошлого, основанные на одних лишь митохондриальных последовательностях.

Как все это могло быть? Представьте себе, что в Австралии обитала популяция анатомически современных людей. Предположим, что они переселились туда из Африки менее 100 тысяч лет назад. Потом там появилась другая популяция, и две популяции в

ограниченной степени скрещивались. Если мать из новопривывшей популяции спаривается с отцом-аборигеном и у них рождается здоровая дочь, то ее митохондриальная ДНК будет на 100 % «новой» (при условии, что рекомбинации нет), а ее ядерные гены будут на 50 % «аборигенными». Если больше ни у кого не будет непрерывной линии дочерей, и женщина со смешанными генами даст начало новой популяции, то аборигенная митохондриальная ДНК исчезнет, но, по крайней мере, некоторые аборигенные ядерные гены сохранятся. Иными словами, скрещивание не противоречит возможности вымирания определенной линии митохондриальной ДНК, и, пытаясь реконструировать историю на основании одной только митохондриальной ДНК, мы рискуем ошибиться. То же самое относится к неандертальцам. Их митохондриальной ДНК больше нет, но это не означает, что они сами бесследно исчезли (Ричард Докинз в «Рассказе предка» приходит к похожему выводу). Итак, такой вариант развития событий технически возможен, но насколько он вероятен? Он предполагает выживание единственной линии дочерей; неужели все аборигенные митохондриальные линии так просто вымирают?

Это не исключено. Я уже упоминал, что митохондриальная ДНК — это что-то вроде фамилии, а фамилии вымирают. Это впервые показал викторианский энциклопедист Френсис Гальтон в книге «Наследственный талант» (1869 г.). Видимо, средняя «продолжительность жизни» фамилии составляет всего лишь около двухсот лет. Около трехсот английских семей утверждают, что ведут свой род от Вильгельма Завоевателя, но ни одна не может доказать, что он не прерывался по мужской линии. Все пять тысяч дворянских родов, перечисленных в «Книге страшного суда^[66]» (1086 г.), уже исчезли, а средняя продолжительность существования наследственного титула в Средние века составляла три поколения. В Австралии перепись населения 1912 г. показала, что половина детей происходят всего от одной девятой доли мужчин и одной седьмой доли женщин. Как подчеркивает австралийский специалист по репродуктивному здоровью Джим Камминс, успех размножения крайне неравномерно распределяется в популяции — большинство линий вымирают. То же самое относится и к митохондриальной ДНК.

Что это? Нейтральный дрейф? Или здесь просматривается действие естественного отбора? Ископаемые с озера Мунго снова подсказывают нам ответ. В 2003 г. Джеймс Боулер (один из тех, кто в 1969 г. обнаружил эти ископаемые) и его коллеги показали, что первые оценки возраста этих останков (60 тысяч лет) неверны. Новая датировка, основанная на значительно более полном стратиграфическом анализе, относится ко времени 40 тысяч лет назад. Это любопытно. Новая дата совпадает с периодом изменения климата, когда пересыхали озера и реки и значительная часть юго-западной Австралия превратилась в пустыню. Иными словами, «Мунго-линия» митохондриальной ДНК вымерла во времена меняющегося давления отбора.

Перед нами возникает призрак естественного отбора, действующего на митохондриальные гены. Согласно ортодоксальным взглядам, это невозможно. Если изменения генетических последовательностей накапливаются за тысячи лет, и все эти изменения можно проследить, сравнивая геномы современных людей, то естественный отбор не мог выбраковывать промежуточные варианты. Все мутации изменения были случайными, нейтральными. Однако такой подход не может объяснить несоответствие между высокой частотой мутаций и низкой скоростью дивергенции, то есть эволюции. А вот естественный отбор может. Если быстро эволюционирующие линии элиминируются естественным отбором, то линии, которые выжили, должны иметь более низкую

эволюционную изменчивость. Я уже говорил, что не нужно путать высокую частоту мутаций с высокими темпами эволюции. Это тот самый случай. Частота мутаций высокая, а эволюция идет более медленными темпами, потому что некоторые мутации имеют отрицательные последствия и выбраковываются отбором.

В случае ископаемых останков с озера Мунго вымирание линии митохондриальной ДНК можно было бы объяснить действием естественного отбора, проблема только в том, что это идет вразрез с доктриной. Но, может быть, доктрина все же ущербна? На самом деле, в последнее время появились убедительные данные в пользу того, что естественный отбор все-таки действует на митохондриальные гены.

Митохондриальный отбор

В 2004 г. выдающийся митохондриальный генетик Дуглас Уоллес и его группа (Калифорнийский университет в Ирвайне) опубликовали крайне интересные данные, свидетельствующие о том, что естественный отбор действует на митохондриальные гены. Сам Уоллес, два десятилетия работавший в Университете Эмори (Атланта), был одним из первых исследователей, занимавшихся типизацией митохондрий в человеческой популяции. Его работы начала 1980-х гг. легли в основу знаменитой статьи Канн, Стоункинга и Уилсона (1987), о которой мы говорили в начале этой главы. На генетическом древе человечества, построенном Уоллесом, видны несколько митохондриальных линий — *гаплогрупп* (впоследствии за ними закрепилось название «дочери Евы»), Уоллес обозначил эти группы буквами алфавита (классификация Эмори), а Брайан Сайкс (Оксфорд), автор научно-популярного бестселлера *The Seven Daughters of Eve* («Семь дочерей Евы»), подобрал им подходящие личные имена (в его книге речь идет только о европейских линиях).

Уоллес (который по совершенно непонятной мне причине даже не упоминается в книге Сайкса) — выдающийся специалист не только в области митохондриальной популяционной генетики, но и в области митохондриальных заболеваний. Количество таких заболеваний совершенно не соответствует малому числу митохондриальных генов. Их причиной часто являются незначительные вариации последовательности митохондриальной ДНК. Учитывая его интерес к митохондриальным заболеваниям, неудивительно, что Уоллеса одолевали подозрения, что на митохондриальные гены может действовать естественный отбор. Действительно, если мутации митохондриальной ДНК могут стать причиной серьезной болезни, то естественный отбор просто обязан выбраковывать их.

Еще в начале 1990-х гг. Уоллес и его коллеги обратили внимание на статистические данные, свидетельствующие об «очищающем отборе». Уоллес не забывал о них следующие десять лет. Читая статьи на тему генетических исследований митохондрий, он то и дело замечал, что географическое распространение митохондриальных генов в человеческой популяции не случайно, как это предсказывает теория нейтрального дрейфа. Конкретные гены процветают в определенных местах, а это нередко красноречиво свидетельствует о действии отбора. Например, большинство многочисленных африканских линий митохондриальной ДНК встречается только в Африке. Лишь несколько линий покинули пределы черного континента, и из них расцвело все разнообразие митохондриальной ДНК за пределами Африки.

Из всего разнообразия азиатской митохондриальной ДНК лишь несколько типов смогли прижиться в Сибири, а затем переселиться в обе Америки. Может быть, подумал Уоллес,

некоторые митохондриальные гены позволяют лучше адаптироваться к определенным типам климата и поэтому хорошо переносят миграцию, в то время как другие должны оставаться дома под страхом вымирания?

К 2002 г. Уоллес и его коллеги занялись этим вопросом вплотную и обнародовали свою точку зрения в ряде вдумчивых обзорных статей. Однако только в 2004 г. им наконец удалось найти доказательства. Их гипотеза захватывающе проста и в то же время исключительно важна как для эволюционной теории, так и для медицины. Митохондрии имеют две основные функции — производство энергии и производство тепла. Баланс между производством энергии и теплопродукцией может варьировать, а его текущее состояние может быть принципиально важно для здоровья. И вот почему.

Существенная часть нашего внутреннего тепла производится за счет рассеивания протонного градиента через митохондриальные мембраны. Поскольку протонный градиент может идти или на производство АТФ, или на теплопродукцию, протоны, рассеивающиеся с выделением тепла, не могут идти на производство АТФ. (Как мы видели в части 2, протонный градиент выполняет ряд других очень важных функций, но если допустить, что они остаются постоянными, на обсуждаемый аспект это не влияет.) Скажем, если 30 % протонного градиента используется для производства тепла, то для производства АТФ может быть направлено не более 70 %. Уоллес и коллеги поняли, что это равновесие может смещаться в зависимости от климата. Жители тропической Африки выиграют от тесного сопряжения закачки протонов с производством АТФ, так как в жарком климате разумно производить меньше тепла. Напротив, эскимосам имеет смысл производить больше внутреннего тепла, а значит, относительно меньше АТФ. Чтобы уравновесить более низкий уровень производства АТФ, им нужно больше есть.

Уоллес начал искать митохондриальные гены, которые могли бы влиять на равновесие между теплопродукцией и производством АТФ. Он нашел несколько вариантов, которые, возможно, влияют на теплопродукцию (за счет разобщения потока электронов и закачки протонов). Как и следовало ожидать, варианты, производящие больше тепла, чаще встречались в Арктике, а производящие меньше всего тепла — в Африке.

На первый взгляд это просто вполне разумное соображение, однако если приглядеться внимательно, то за ним скрывается поворот сюжета, достойный самого закрученного детектива. Вспомним часть 4 книги: скорость образования свободных радикалов зависит не от скорости дыхания, а от того, насколько дыхательные цепи заполнены электронами. Если электроны текут вяло, потому что спрос на энергию низок, они накапливаются в цепях и утекают с образованием свободных радикалов. Мы говорили о том, что скорость образования свободных радикалов можно снизить, поддерживая поток электронов за счет рассеивания протонного градиента с выделением тепла. Я тогда сравнил эту ситуацию с плотиной, снабженной водосбросами. Необходимость рассеивать протонный градиент могла быть настолько животрепещущей, что расходы окупались. Спускать воду через водосбросы — это расточительство, но уж лучше расточительство, чем потоп. Так возникла эндотермность. Короче говоря, повышение внутренней теплопродукции снижает скорость образования свободных радикалов в состоянии покоя, а ее снижение, наоборот, ведет к повышению вероятности образования свободных радикалов.

Теперь посмотрим, что происходит у африканцев и, например, эскимосов. Африканцы производят меньше внутреннего тепла, чем эскимосы, и поэтому уровень образования свободных радикалов у них должен быть выше, особенно если они переедают. Согласно

Уоллесу, африканцы не умеют «сжигать» избыток пищи в виде тепла с той же эффективностью, что эскимосы, и избыток пищи приводит к более активному образованию свободных радикалов. Значит, у них должны чаще встречаться проблемы, связанные со свободными радикалами, например заболевания сердечно-сосудистой системы и диабет. Это действительно так. Известно, что африканцы, живущие в США и питающиеся на американский манер, очень подвержены диабету. Напротив, эскимосы, которые умеют «сжигать» избытки пищи с выделением тепла, должны меньше страдать от подобных заболеваний. Это тоже так. Конечно, на подверженность определенным заболеваниям влияют и другие факторы (например, употребление в пищу жирной рыбы), так что эти выводы следует считать предварительными. Однако, если в этих соображениях есть доля правды, из них должен следовать еще один вывод: у народов, адаптированных к арктическому климату, должно чаще встречаться мужское бесплодие, и косвенные свидетельства этому есть.

Логика рассуждения в данном случае такая же. Жители Арктики направляют меньше пищи на производство энергии и больше на производство тепла. В большинстве случаев это неважно (нужно просто больше есть), но в одном случае очень существенно. Речь идет о подвижности сперматозоидов. Сперматозоиды, плывущие к яйцеклетке, получают энергию от митохондрий, а митохондрий в каждом сперматозоиде меньше сотни. Поэтому сперматозоиды полностью зависят от эффективности тех немногих митохондрий, которые у них остались, и если те не смогут производить энергию, сперматозоиды не смогут двигаться. Если эти митохондрии растрачивают энергию на производство тепла, сперматозоиды, скорее всего, не смогут функционировать нормально. Это состояние называется *астенозооспермией*. Это означает, что мужское бесплодие иногда зависит не от генов мужчины, а от митохондриальных генов. Другими словами, мужское бесплодие должно передаваться по материнской линии (по крайней мере, отчасти), и изменчивость этого признака определяется принадлежностью к митохондриальной гаплогруппе. Одно недавнее исследование подтвердило, что у европейцев это действительно так: астенозооспермия чаще встречается у людей с гаплогруппой Т (которая широко распространена на севере Швеции), чем у людей с гаплогруппой J (более распространенный вариант на юге Европе). Не знаю, относится ли это к эскимосам: к сожалению, мне не удалось найти данные о частоте астенозооспермии у этого народа.

В целом эти запутанные взаимоотношения показывают, что на митохондриальные гены действует естественный отбор^[67]. Сила его действия зависит от таких факторов, как энергетическая эффективность, внутренняя теплопродукция и утечка свободных радикалов. Все они влияют на здоровье и плодовитость, а также на способность адаптироваться к разным климатическим условиям и другим факторам окружающей среды.

Таким образом, в сочетании с другими данными, которые мы обсуждали в этой главе, ортодоксальная точка зрения теряет былую убедительность. Митохондриальные гены могут наследоваться от обоих родителей (хотя это происходит очень редко). Рекомбинация возможна (хотя тоже случается редко). Митохондриальные гены накапливают мутации с разной скоростью в зависимости от обстоятельств (что ставит под вопрос точность некоторых датировок). Наконец, они, несомненно, подвержены действию естественного отбора. Эти неожиданные открытия спутали ученых все карты. Может быть, они, по крайней мере, помогают нам лучше понять законы митохондриального наследования? Если конкретнее, может быть, они объясняют, почему существуют два пола?

15. Почему существуют два пола

В главе 13 мы видели, что глубинное биологическое различие между полами связано с передачей потомству митохондрий. Женский пол специализируется на передаче митохондрий в больших неподвижных яйцеклетках (яйцеклетка человека содержит 100 тысяч митохондрий). Напротив, мужской пол специализируется на том, чтобы *не передавать* митохондрии, и в мелких подвижных сперматозоидах их очень мало. Мы рассмотрели причины такого странного поведения и обнаружили, что они часто сводятся к конфликту между генетически различными популяциями митохондрий. Чтобы ограничить возможности конфликта, митохондрии обычно наследуются только от одного из родителей. Но мы видели, что исключения из этого простого правила встречаются у разных организмов, в том числе грибов, деревьев, летучих мышей и даже у людей. В главе 14 мы внимательно рассмотрели вопрос, в какой мере теорию конфликта митохондрий поддерживают многочисленные данные, полученные в ходе генетических исследований человека. Эти данные противоречивы и вызывают ожесточенные споры, так как влияют на трактовку нашей предыстории, но картина, постепенно складывающаяся в процессе споров, помогает понять, почему существуют два пола. В этой главе мы попробуем соединить элементы этой картины воедино.

Существенный аспект теории конфликта заключается в том, что разные митохондриальные популяции могут конкурировать друг с другом, и единственный способ предотвратить конфликт — это обеспечить генетическую идентичность всех наследуемых митохондрий. Единственный способ гарантировать единообразие — убедиться, что все они происходят из одного источника, то есть от одного родителя. Смешение, как утверждается, фатально. Вера в то, что природа не терпит смешения митохондрий от двух родителей (гетероплазмия), лежит в основе ортодоксальной доктрины митохондриальной популяционной генетики человека. Согласно ей, мужские митохондрии быстро удаляются из яйцеклетки и не передаются следующему поколению. Это означает, что митохондрии передаются по материнской линии, и их число увеличивается только за счет бесполого размножения. Таким образом, митохондриальная ДНК остается практически неизменной, так как никаких возможностей для рекомбинации нет. Тем не менее последовательности митохондриальной ДНК постепенно расходятся у разных популяций и рас по мере накопления случайных нейтральных мутаций за тысячи и десятки тысяч лет. Предполагается, что такие накопившиеся различия смирно сидят в геноме и никуда не деваются, так как естественный отбор не действует на митохондриальные гены, по крайней мере на «контрольный участок», который не кодирует белки. Мутации остаются в митохондриальном геноме навеки, безмолвные свидетели потока истории.

Последние данные по эволюции человека изрядно замутили воду, указывая на действие еще более глубоко спрятанного механизма. Нельзя сказать, что теория конфликта геномов неверна, но она лишь часть большей картины. Давайте попробуем поймать рыбку в этой мутной воде. Мы видели, что митохондриальная рекомбинация все-таки возможна. У некоторых видов (например, у человека) это происходит очень редко, у других видов, например дрожжей и мидий, чаще. Суть в том, что митохондриальная рекомбинация — не табу, как считалось раньше. Более того, условие для рекомбинации — гетероплазмия (смесь непохожих митохондрий) — встречается гораздо чаще, чем предполагает модель

эгоистичного конфликта. Некоторая степень гетероплазмии встречается у 10–20 % людей, а у многих других видов это обычное явление. Кроме того, мы видели, что разные методы анализа дают разные результаты скорости изменения митохондриальных генов. Данные по частоте мутаций митохондриальной ДНК у разных семей предполагают, что одна мутация происходит каждые 800–1200 лет, а длительная дивергенция рас дает другие цифры: одна мутация на каждые 6–12 тысяч лет. Это расхождение можно объяснить, если принять тот факт, что многие варианты элиминирует естественный отбор. Есть надежные данные в пользу того, что естественный отбор все-таки действует на митохондриальные гены, и действует тонким и всеобъемлющим образом.

Так почему же существуют два пола? Давайте подумаем о митохондриях. Они не независимые сущности, а часть клетки. Они содержат белки, кодируемые двумя разными геномами. Ядерные гены кодируют подавляющее большинство митохондриальных белков (около 800), а митохондриальные гены кодируют оставшиеся 13 белков, но все они являются важными субъединицами комплексов дыхательных цепей. Белки, кодируемые митохондриальными генами, жизненно важны для дыхания. Таким образом, необходимость взаимодействия двух геномов объясняет необходимость существования двух полов. Давайте посмотрим, почему это так.

Успешная работа митохондрий критически зависит от взаимодействия белков, кодируемых ядерным и митохондриальным геномами. Эта двойная система контроля не есть нечто установленное раз и навсегда. Она эволюционировала и постоянно оптимизируется, потому что является самым эффективным способом удовлетворения потребностей клетки. Как мы видели в части 3 книги, митохондрии сохранили некоторое количество генов не случайно, а по «конструктивной» причине. «Группа быстрого реагирования» генов в митохондриях нужна для поддержания эффективного дыхания. Гены, которые могли быть перенесены в ядро, там и оказались. Это дает много преимуществ, и возможность утихомирить беспокойных митохондриальных гостей — не последнее из них.

Любая рассогласованность работы белков, кодируемых в ядре, и белков, кодируемых в митохондриях, чревата катастрофой. Тонкий контроль митохондриальных функций влияет не только на снабжение клетки энергией, но и на другие жизненно важные вопросы, такие как апоптоз, плодовитость, пол, теплокровность, болезни и старение. Но насколько хорошо работает этот двойной контроль? Младенцы — чудо природы и доказательство ее удивительной гармонии, но совершенство обходится дорого. Многие супружеские пары годами безуспешно пытаются завести детей, и даже у репродуктивно здоровых родителей ранний выкидыш — скорее правило, чем исключение. От 70 до 80 % эмбрионов спонтанно abortируются в первые недели беременности, и будущая мать, как правило, просто не замечает этого. Причины, по которым это происходит, по большей части до сих пор непонятны.

Не исключено, что проблема связана с взаимодействием двух геномов. Продукты экспрессии ядерных и митохондриальных генов должны работать в тесном взаимодействии. Частота мутаций в митохондриях млекопитающих высока, в среднем в 20 раз выше, чем в ядре, а иногда в 50 раз выше. Это связано с близостью митохондриальной ДНК к свободным радикалам, утекающим из дыхательных цепей. Но это не все. Ядерные гены перетасовываются за счет полового процесса. Поскольку гены, кодирующие митохондриальные белки, находятся на разных хромосомах, они тасуются и сдаются заново в каждом поколении. В итоге мы имеем серьезную проблему сочетаемости. Белки

дыхательных цепей стыкуются друг с другом с наноскопической точностью. Приведу один пример: цитохром с (кодируемый в ядре) должен связываться с цитохромоксидазой (кодируемой в митохондриях), чтобы передать ей свой электрон. Если связывание окажется неточным, электрон не будет передан и дыхание остановится. Образующиеся при этом свободные радикалы окисляют мембранные липиды, те высвобождают цитохром с, и это запускает апоптоз. Если посмотреть с этой точки зрения, то странная роль цитохрома с при апоптозе кажется уже не странностью, а необходимостью. Это позволяет быстро удалять клетки, в которых дыхание неэффективно из-за рассогласования работы ядерных и митохондриальных генов.

Требование высокой сочетаемости указывает на исключительную важность *коадаптации* митохондриальных и ядерных генов. Они должны действовать синхронно, иначе дыхание не сможет протекать нормально. Неспособность коадаптироваться тут же карается смертью за счет апоптоза. Прямых данных о существовании такой коадаптации становится все больше. Если заменить митохондриальную ДНК у мышей на митохондриальную ДНК крыс, транскрипция белка будет протекать как обычно, но дыхание остановится, так как митохондриальные белки крыс не могут правильно взаимодействовать с кодируемыми в ядре белками мыши. Иными словами, контроль дыхания более жесткий, чем контроль транскрипции и трансляции. Даже легкая рассогласованность митохондриальных и ядерных генов сказывается на скорости и эффективности дыхания. Важно, что темпы эволюции цитохрома с отражают темпы эволюции цитохромоксидазы, хотя скорость изменений, лежащих в основе темпов в этих двух случаях, различается более чем в 20 раз. Надо полагать, любые новые варианты, снижающие эффективность дыхания, выбраковываются естественным отбором. Отпечаток отбора виден в том, что многие сохраняющиеся изменения последовательностей относятся к так называемым *нейтральным заменам*, то есть они не меняют последовательность белка. Тот факт, что соотношение нейтральных и «смысловых» замен в митохондриальных генах выше нормы, указывает на то, что мутации, меняющие аминокислотные последовательности, элиминируются естественным отбором. Есть и другие косвенные данные о том, что исходный смысл должен сохраняться любой ценой. Например, некоторые простейшие, такие как *Trypanosoma*, при изменениях последовательностей ДНК «редактируют» последовательности считанных с нее РНК. Тот факт, что в генетическом коде митохондрий имеются исключения из универсального генетического кода, тоже можно объяснить попыткой сохранить исходный смысл, несмотря на изменения последовательности ДНК.

Принимая все это во внимание, можно сказать, что два пола нужны для обеспечения точного соответствия работы митохондриальных и ядерных генов. Если соответствие не точное, дыхание нарушается, и возникает высокий риск апоптоза и нарушений развития. Точность соответствия постоянно находится под угрозой из-за двух факторов: высокой частоты мутаций митохондриальной ДНК и «перемешивания» новых ядерных генов в каждом поколении за счет полового процесса. Чтобы обеспечить как можно более точное соответствие в каждом поколении, нужно протестировать на совместимость *один набор* митохондриальных генов и *один набор* ядерных генов. Поэтому митохондрии должны наследоваться только от одного родителя. Если они происходят от двух родителей, два набора митохондриальных генов окажутся в паре с одним набором ядерных. Это все равно что при подготовке танцевального номера с тремя участниками поставить с одним партнером двух женщин совершенно разного сложения. Даже если все участники — прекрасные танцоры,

ничего хорошего у них не получится. Для красивого метаболического вальса нужны слаженные движения двух партнеров — одного типа митохондрий и одного набора ядерных генов.

Эта гипотеза двойного контроля имеет два важных следствия. Во-первых, она позволяет примирить существующие модели, объясняя противоречия между ортодоксальной доктриной и фактами, обнаруженными в исследованиях эволюции человека. Чтобы добиться согласованной работы митохондриального генома и ядерного генома, нужно (в общем), чтобы митохондриальный геном наследовался от одного родителя, поэтому материнское наследование является нормой. Если митохондрии наследуются от обоих родителей, эффективность дыхания, скорее всего, будет нарушена, так как двум популяциям митохондрий придется танцевать с одним и тем же ядерным партнером. Ситуация обострится, если разные митохондриальные геномы будут конкурировать согласно теории эгоистичного конфликта. Обратите внимание, однако, что некоторая степень гетероплазмии и рекомбинации возможна, так как иногда она может обеспечить наилучшее соответствие геномов. Все это позволяет объяснить неожиданные открытия последних лет — гетероплазмину, рекомбинацию митохондриальной ДНК, действие отбора на митохондрии. «Чистота» митохондриальной популяции — это важно, но самый важный аспект — это все-таки эффективность работы митохондриальных генов во взаимодействии с ядерным геномом.

Во-вторых, гипотеза двойного контроля подводит положительную базу под естественный отбор. Одна из трудностей теории эгоистичного конфликта заключается в том, что, согласно ей, отбор может только выбраковывать отрицательные последствия конфликта геномов. Однако, как мы видели, гетероплазмия зачастую не приводит к жесткой конкуренции двух геномов. Если гетероплазмия — не такая уж вредная вещь, то почему естественный отбор, как правило, все же поддерживает материнское наследование? Напрашивается ответ: потому, что оно, как правило, полезно. Теория двойного контроля предлагает нам веское обоснование этой пользы: наиболее приспособленными обычно оказываются те особи, которые наследуют митохондриальную ДНК только от матери, так как это обеспечивает наилучшее соответствие ядерного и митохондриального генома. Вот и объяснение существования двух полов.

Где и в какой момент отбор обеспечивает гармонию между ядерными и митохондриальными генами? Скорее всего, во время развития женского эмбриона, когда подавляющее большинство яйцеклеток (ооцитов) погибают путем апоптоза. Вероятно, существует своего рода «бутылочное горлышко», через которое проходят только наиболее приспособленные клетки. Оно способствует отбору клеток с отлично работающими митохондриями.

О том, как именно это работает, известно очень мало, и некоторые даже сомневаются, что такой отбор вообще существует. Тем не менее имеющиеся данные в общих чертах соответствуют предсказаниям гипотезы двойного контроля. Такое впечатление, что выживание ооцитов зависит от того, насколько успешно их митохондрии работают на фоне работы ядерного генома.

Как просочиться через бутылочное горлышко

Оплодотворенная яйцеклетка (зигота) содержит около 100 тысяч митохондрий,

подавляющее большинство которых (99,99 %) наследуются от матери. В первые две недели эмбрионального развития зигота совершает несколько делений и превращается в эмбрион. При каждом делении митохондрии распределяются по дочерним клеткам, но сами активно не делятся. Поэтому первые две недели беременности развивающемуся эмбриону приходится обходиться теми 100 тысячами митохондрий, которые он унаследовал от зиготы. К тому времени, как митохондрии, наконец, начинают делиться, каждая отдельная клетка эмбриона содержит не больше пары сотен митохондрий. Если они не справляются с обеспечением клеток энергией для развития, эмбрион погибает. Доля ранних выкидышей, связанных с энергетическими проблемами, неизвестна, но показано, что нехватка энергии является причиной неправильного расхождения хромосом во время деления клеток. Это приводит к аномалиям числа хромосом, например к трисомии (когда клетка содержит не две, а три копии одной хромосомы). Практически все эти аномалии несовместимы с нормальным развитием. Живой младенец может родиться только в случае трисомии 21 (три копии 21-й хромосомы), но будет иметь синдром Дауна.

У женского эмбриона первые узнаваемые яйцеклетки (зачаточные ооциты) появляются после второй-третьей недели развития. Сколько митохондрий они содержат, не вполне понятно; по одним оценкам, меньше десяти, по другим — больше двухсот. Цифры, которые приводит в своем обзоре авторитетный австралийский специалист по репродуктивному здоровью Роберт Джансен, ближе к нижней границе разброса. Как бы то ни было, это начало «бутылочного горлышка», через которое происходит отбор на лучшие митохондрии. Если мы будем цепляться за представление, что все унаследованные от матери митохондрии абсолютно одинаковые, этот шаг может показаться необъяснимым, но на самом деле митохондриальные последовательности разных ооцитов, взятых из одного и того же яичника, удивительно разнообразны. Исследование Джейсона Баррита и его коллег (Медицинский центр святого Варнавы, Нью-Джерси, США) показали, что более половины незрелых ооцитов нормальной женщины содержат изменения митохондриальной ДНК. Эти изменения в основном наследуются, а значит, должны были присутствовать в незрелых яичниках развивающегося женского эмбриона. Более того, эта изменчивость — то, что осталось после отбора, и, видимо, у развивающегося женского эмбриона она еще выше.

Как митохондрии проходят через бутылочное горлышко? Митохондрий в каждой клетке немного, а значит, все они с высокой долей вероятности имеют гены с одинаковыми последовательностями. Кроме того, каждая митохондрия имеет только одну копию хромосомы, а не пять или шесть, как обычно. Это значит, что дефектная митохондрия никак не может скрыть свою несостоятельность. Ее тут же выведут на чистую воду: недостатки будут замечены, клетка погибнет. Как только бутылочное горлышко осталось позади, следующий шаг — это увеличение числа митохондрий. После того как установлено соответствие между единственным клоном митохондрий и ядерными генами, необходимо протестировать, насколько хорошо они работают вместе. Для этого клетки и их митохондрии должны делиться, а это зависит и от митохондриальных, и от ядерных генов. В электронный микроскоп поведение митохондрий выглядит поразительно — они окружают ядро, как бусы. Кажется, что такая удивительная конфигурация должна означать, что между митохондриями и ядром происходит какой-то диалог, но мы пока не знаем, о чем они беседуют.

Размножение ооцитов в эмбрионе на протяжении первой половины беременности приводит к тому, что их число возрастает от 100 после трех недель развития до 7 миллионов после пяти месяцев (примерно в 2^{18} раз). Число митохондрий в одной клетке возрастает до

примерно 10 тысяч, то есть всего во всех клетках зародышевой линии их 35 миллиардов (увеличение в 2^{29}). Число копий митохондриального генома резко увеличивается. Затем происходит какой-то отбор. Как именно он работает, неизвестно, но на момент рождения число ооцитов падает с 7 миллионов до примерно 2 миллионов, то есть без толку пропадают 5 миллионов (почти три четверти) ооцитов. Темпы потери ооцитов снижаются после рождения, но к началу менструаций их остается только около 300 тысяч, а к сорока годам, когда фертильность ооцитов резко падает, остается только 25 тысяч. После этого их число экспоненциально снижается до менопаузы. За время репродуктивной жизни женщины из миллионов ооцитов эмбриона овулируют только около 200. Трудно не предположить, что имеет место какая-то конкуренция и что только самые лучшие клетки становятся зрелыми ооцитами.

Действительно, есть указания на то, что тут не обходится без очищающего отбора. Я уже упоминал, что половина незрелых ооцитов в яичниках здоровой женщины содержит ошибки в митохондриальных последовательностях. Только малая часть этих незрелых яйцеклеток достигает зрелости, и только несколько из них успешно оплодотворяются, образуя эмбрион. Как происходит отбор на лучшие яйцеклетки, неизвестно, но известно, что процент митохондриальных ошибок у ранних эмбрионов снижается примерно до 25 %. Половина митохондриальных ошибок была отбракована, а значит, наверное, произошел какой-то отбор. Кроме того, многие эмбрионы тоже погибают (большинство — в первые недели беременности). Причины опять-таки неизвестны. Тем не менее известно, что встречаемость митохондриальных мутаций у новорожденных младенцев составляет лишь малую часть их встречаемости у ранних эмбрионов, и это наводит на мысль о том, что часть митохондриальных ошибок была отбракована. Есть и другие косвенные свидетельства митохондриального отбора. Не исключено, например, что отбор ооцитов действует «по доверенности» естественного отбора вообще, позволяя избежать дорогостоящих вложений в создание взрослой особи. Тогда можно ожидать, что виды, которые вкладывают значительные ресурсы в маленькое число потомков, будут иметь самые лучшие «фильтры» качества ооцитов, потому что таким видам есть что терять, если ооциты окажутся плохими. Такое впечатление, что это действительно так. Виды с минимальным числом детенышей в помете имеют самое узкое «бутылочное горлышко» (наименьшее число митохондрий в незрелом ооците) и самое значительное выбраковывание ооцитов во время развития.

Хотя мы не знаем, как именно действует такой отбор, ясно, что ооциты, не прошедшие строгий контроль, погибают путем апоптоза, и митохондрии явно вовлечены в этот процесс. Спасти приговоренный к смерти ооцит можно, просто впрыснув в него несколько дополнительных митохондрий. Это и лежит в основе метода переноса ооплазмы, который мы упоминали на с. 272. Раз уж такой грубый маневр может защитить от апоптоза, то, скорее всего, судьба ооцита действительно зависит от его обеспеченности энергией. И правда, существует общая корреляция между уровнями АТФ и потенциальной возможностью нормально развиваться. Если уровни энергии слишком низкие, из митохондрий выходит цитохром с, и ооцит совершает апоптоз.

В целом есть много увлекательнейших данных о том, что ооциты проходят отбор на лучшую систему двойного контроля митохондриальных и ядерных генов, хотя прямых доказательств этого пока что очень мало. Это настоящая наука XXI в. Но если будет показано, что ооциты служат полигоном для тестирования командной работы митохондрий и ядерных генов, то это станет хорошим подтверждением того, что два пола нужны для

обеспечения безупречного соответствия между ядром и митохондриями. После тщательного отбора ооцитов на хорошую работу митохондрий нам вовсе не нужно, чтобы в эти интимные отношения вмешалась неуправляемая толпа митохондрий из сперматозоидов, адаптированных к работе с совсем другими ядерными генами^[68].

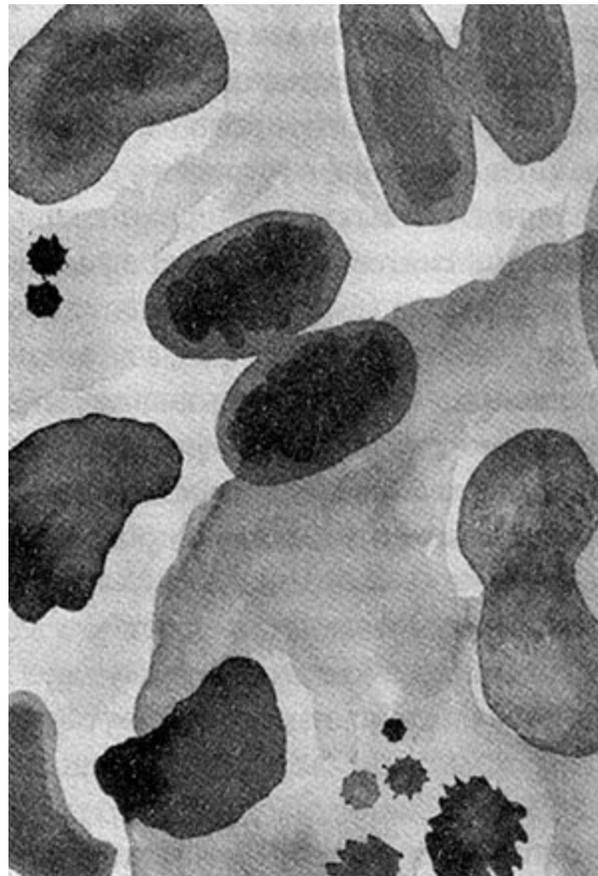
Отношения между митохондриальными и ядерными генами в ооцитах пока изучены плохо, но про такие отношения у более старых клеток мы знаем несколько больше. У стареющих клеток митохондриальные гены накапливают новые мутации, и двойной геномный контроль постепенно выходит из строя. Дыхательная функция нарушается, утечка свободных радикалов возрастает, повышается вероятность апоптоза. Эти микроскопические изменения усугубляются по мере старения. Наша энергия постепенно иссякает, мы становимся легкой добычей самых разных болезней, наши органы сморщиваются и усыхают. В части 7 книги мы увидим, что митохондрии играют ключевую роль не только в начале, но и в самом конце нашей жизни.

Часть 7

Часы жизни

Почему митохондрии в конце концов убивают нас

Животные с высоким уровнем метаболизма, как правило, быстро стареют и подвержены таким заболеваниям, как рак. Птицы — исключение. Они имеют высокий уровень метаболизма, однако живут долго и болеют мало. Причиной является низкая утечка свободных радикалов в их митохондриях. Почему же свободные радикалы влияют на заболеваемость дегенеративными болезнями, которые, на первый взгляд, никак не связаны с митохондриями? Последние исследования показывают, что обмен сигналами между поврежденными митохондриями и ядром играет ключевую роль в судьбе клетки и нашей собственной судьбе.



Старение и смерть. Митохондрии делятся или погибают в зависимости от исхода их взаимодействий с ядром

Бессмертные эльфы в бессмертной эпопее Толкина на самом деле смертны, как любой из нас. Они гибнут на поле боя целыми армиями. Однако они не стареют или почти не стареют. Владыке Раздола Элронду было несколько тысяч лет, перед этим меркнет даже библейская продолжительность жизни. Давайте заглянем в книгу: «По лицу Элронда возраст не угадывался: оно, вероятно, казалось бы молодым, если б на нем не отпечатался опыт

бесчисленных — и радостных, и горестных — событий. На его густых пепельных волосах неярко мерцала серебряная корона...»^[69]

Что это — красивая выдумка? Может быть, и нет. Старение и сопутствующие ему болезни — проклятие западного мира, но не общий закон природы. Многие гигантские деревья, например, живут тысячи лет. Я согласен, что люди — не деревья, и в любом случае дерево во многом состоит из мертвой опорной структуры. Хорошо, тогда давайте посмотрим на птиц. Попугаи живут больше ста лет, альбатросы — больше ста пятидесяти. Многие чайки доживают до семидесяти-восемидесяти лет без явных признаков старения. Есть две знаменитые фотографии шотландского зоолога Джорджа Даннета с глупышом (*Fulmarus glacialis*), которого он поймал и окольцевал на Оркнейских островах. На первой фотографии, снятой в 1952 г., красивый молодой человек с копной темных волос держит красивую молодую птицу. На второй фотографии, снятой в 1982 г., профессор Даннет держит того же окольцованного глупыша (ему повезло повторно отловить его тридцать лет спустя). Видно, что Даннет постарел, а вот птица, насколько можно судить, нисколько не изменилась. К сожалению, мне не удалось ее увидеть, но говорят, что есть и третья фотография Даннета с тем же глупышом. Она сделана в 1992 г., за два года до того, как один из них скончался после продолжительной болезни. Покойтесь с миром, профессор Даннет.

Да-да, скажете вы, но и людям случается дожить до ста лет, так что же особенного в птицах-долгожителях? Дело в том, что птицы живут куда дольше срока, «предписанного» уровнем их метаболизма. Если бы, после внесения поправки на уровень метаболизма, мы жили бы столько же, сколько какой-нибудь несчастный голубь, то мы бы жили счастливо, почти не болея, несколько сотен лет. Почему же это невозможно? Нет, правда, почему? Не исключено, что на пути к долгой жизни нет никаких биологических преград, была бы политическая воля для преодоления этических дилемм. За шесть миллионов лет эволюции, с тех пор как мы отделились от человекообразных обезьян, максимальная продолжительность жизни человека уже увеличилась в 5–6 раз — с 20–30 до примерно 120 лет^[70]. Наш вес и рост увеличились, а уровень метаболизма снизился. Эти изменения произошли под влиянием естественного отбора, а он влияет на гены. Вздумай мы проделать что-то подобное сами, это тут же назвали бы генетической модификацией. Но даже если у нас не хватит пороха для генетического вмешательства ради тщеславной цели бессмертия, то есть и этически приемлемые способы сделать выводы из эволюционных уроков и найти способ победить дегенеративные заболевания старости, которые затрагивают все большую часть популяции.

Я сказал «после внесения поправки на уровень метаболизма». Вспомним, о чем мы говорили в части 4. У млекопитающих и птиц масса тела изменяется пропорционально уровню метаболизма: в общем, чем крупнее вид, тем ниже его уровень метаболизма. Например, уровень метаболизма в клетках крысы в семь раз выше, чем в наших клетках. Соответственно, крысы и живут лишь малую часть отведенного нам срока. Отношение между уровнем метаболизма и продолжительностью жизни еще лучше видно на примере насекомых, например плодовых мушек (*Drosophila*). Их уровень метаболизма зависит от температуры окружающей среды и примерно удваивается при ее повышении на каждые 10 °C, а продолжительность жизни при этом падает с месяца или больше до двух недель или меньше.

У теплокровных млекопитающих, которые не слишком сильно зависят от превратностей погоды, есть общая корреляция между массой тела, уровнем метаболизма и

продолжительностью жизни: чем больше животное, тем ниже уровень метаболизма и дольше жизнь. Подобная корреляция справедлива и для птиц, но с одной важной оговоркой (рис. 14).

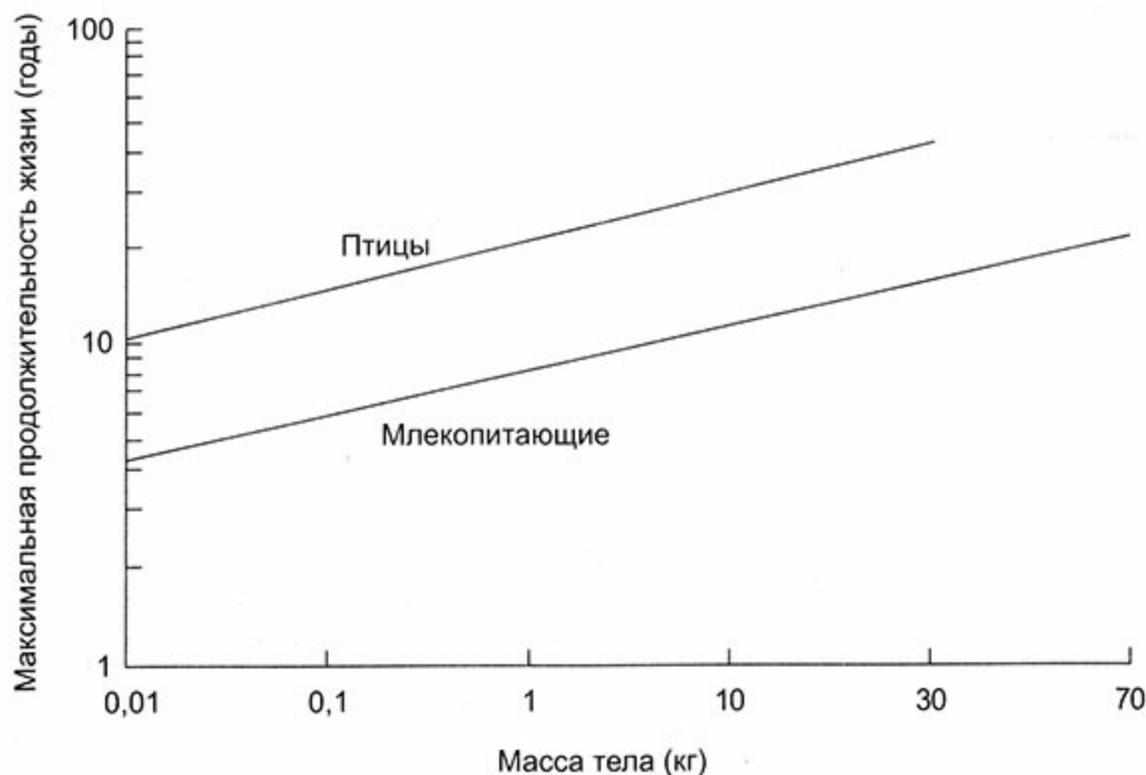


Рис. 14. График, показывающий зависимость продолжительности жизни от массы тела у птиц и млекопитающих. Большие животные имеют более низкий уровень метаболизма и живут дольше. Это относится и к птицам, и к млекопитающим, и наклон прямых на графике с логарифмическим масштабом по обеим осям очень похож. Однако «прямая птиц» лежит значительно выше «прямой млекопитающих»: птицы живут в три-четыре раза дольше млекопитающих со сходной массой тела и сходным уровнем метаболизма в состоянии покоя

В среднем если подобрать птицу и млекопитающее со сходным *уровнем метаболизма в состоянии покоя* (можно сказать, со сходным *ритмом жизни*), то птица живет в три-четыре раза дольше млекопитающего. Иногда разница еще больше. Таким образом, уровень метаболизма в состоянии покоя у голубя и у крысы похожи, но голубь живет 35 лет, а крысы всего года три или четыре — разница на порядок величины. Люди тоже живут «дольше, чем надо». Как многие птицы (и, кстати, летучие мыши), мы живем в три или четыре раза дольше, чем другие млекопитающие со сходным уровнем метаболизма в состоянии покоя. Когда я сказал, что мы могли бы жить несколько сотен лет, я сравнивал нас с голубями, которые, с поправкой на уровень метаболизма, живут в два-три раза «дольше», чем мы. Иными словами, дело не в том, что голубь живет дольше крысы потому, что имеет замедленный ритм жизни. Ритм жизни у них абсолютно одинаков, а голубь все равно живет в десять раз дольше крысы. Такое впечатление, что голубь ничем не расплачивается за долгожительство.

Есть один важный момент: часто, хотя и не всегда, старение идет рука об руку с болезнями. Крысы страдают почти теми же старческими заболеваниями, что и мы. Ожирение, диабет, рак, проблемы с сердцем, слепота, артрит, инсульт, старческий маразм — все эти болезни встречаются у крыс, но развиваются не за десятилетия, а за два-три года. От

похожих заболеваний страдают и многие птицы, но только в конце жизни. Связь между старением и дегенеративными заболеваниями, несомненно, есть, но природа этой связи остается предметом для размышлений и споров. Очевидных моментов здесь немного. Один из них заключается в том, что эта связь не является хронологической. Старение зависит не от времени, а от возраста, и его скорость более или менее фиксирована у каждого вида. Средний возраст человека сильно варьирует, но, по большому счету, нам действительно отведено примерно «дней лет наших — семьдесят лет». Этот срок каким-то образом отмеряют нам гены, хотя питание и общее состояние здоровья тоже могут играть некоторую роль. Когда Джона Б. С. Холдейна спросили, что могло бы заставить его усомниться в эволюции, он ответил: «кролик эпохи Докембрия». Я публично отрекись от всех своих взглядов на старение, когда увижу столетнюю крысу. В один прекрасный день эволюционные изменения, может быть, и приведут к тому, что крысы будут жить до ста лет, но гены их при этом так изменятся, что крысами они уже не будут.

Есть еще один, даже более важный для нас аспект связи между старением и болезнями. Он заключается в том, что дегенеративные заболевания не являются неизбежными спутниками старости. Некоторые морские птицы, например, вообще не подвержены старческим заболеваниям и не стареют так патологически, как мы. Подобно эльфам, они живут долго, оставаясь здоровыми. От чего, собственно, они умирают, непонятно, но такое впечатление, что с возрастом повышается вероятность «жесткой посадки»; надо полагать, их мышцы все же слабеют, а координация движений нарушается. Есть указания на то, что и старейшие из людей (те, кому за сто) умирают не от каких-то конкретных болезней, а от мышечной слабости.

Есть сотни теорий, пытающихся объяснить, почему мы стареем. Некоторые из них обсуждал с широкой эволюционной точки зрения в книге «Кислород». Здесь я только скажу, что многие теории старения грешат против логики, путая причину со следствием или приходя к выводам, которые служили их предпосылками. Говорят, например, что старение обусловлено падением уровня циркулирующих в крови гормонов, например гормона роста. Возможно, но *почему* концентрации этих гормонов начинают падать? Или говорят, что старение связано с нарушениями иммунной системы. Это, конечно, играет определенную роль, но *почему* функционирование иммунной системы нарушается? Еще одна популярная версия утверждает, что с возрастом в организме накапливаются повреждения, но и это ничего не объясняет. Почему у крысы людей повреждения накапливаются с такой разной скоростью? Можно ли, оградив крыс от пращей и стрел яростной судьбы, обеспечить им безбедную жизнь до ста лет? Категорически нет! Скорость старения определяется внутренними причинами. В каждом из нас тикают часы, а скорость их хода определяется генами. Говоря научным языком, старение — процесс эндогенный и прогрессирующий, а если по-простому, то оно идет изнутри и усугубляется со временем. Хорошая теория старения должна объяснять, почему это так.

Большинство кандидатов на роль внутренних часов неправильно показывают время. Теломеры («колпачки» на концах хромосом) изнашиваются с постоянной скоростью, но настолько по-разному у разных видов, что это никак не может быть главной причиной старения. Часто говорят, что уровень метаболизма тоже не годится на роль «часов, отмеряющих время жизни», потому что отношение между уровнем метаболизма и старением может быть сильно искаженным (у голубя, например, большая продолжительность жизни сочетается с высоким уровнем метаболизма). В случае с уровнем метаболизма, однако,

искажения позволяют хоть немного понять истинную природу старения. Уровень метаболизма — это лакмусовая бумажка; он отражает, иногда весьма неточно, скорость утечки свободных радикалов из дыхательных цепей митохондрий. Иногда скорость утечки свободных радикалов пропорциональна уровню метаболизма, как у многих млекопитающих, но это отношение не всегда постоянно: есть много примеров, когда уровень метаболизма не соответствует скорости утечки свободных радикалов. Такие расхождения могут объяснить не только долгую жизнь птиц, но и тот парадокс, что спортсмены, которые потребляют гораздо больше кислорода, чем люди, ведущие малоподвижный образ жизни, стареют ничуть не быстрее, а часто даже медленнее.

Митохондриальная теория старения, основанная на утечке свободных радикалов из митохондрий, многократно оспаривалась и всегда с честью выходила из любых испытаний. Общие контуры этой теории радикально изменились со времени ее зарождения больше тридцати лет назад. Ее последняя реинкарнация не только объясняет старение вообще, но и многие специфические его аспекты, такие как дегенерация мышц, воспалительные явления и старческие болезни. В последних главах мы увидим, что митохондрии являются главной причиной старения, более того, поймем, что, учитывая их особенности, это совершенно неизбежно. А еще мы поймем, как сделать так, чтобы, старея, сохранять вечную юность эльфов.

16. Митохондриальная теория старения

Митохондриальную теорию старения предложил Денхэм Харман в 1972 г. Харман одним из первых осознал роль свободных радикалов в биологии, и центральное положение его теории было простым: митохондрии — основной источник разрушительных свободных радикалов. Они атакуют разные компоненты клетки, включая ДНК, белки, липидные мембраны и углеводы. Как правило, поврежденные компоненты можно починить или заменить за счет обычного круговорота клеточных компонентов, но «горячие точки», особенно сами митохондрии, защитить трудно. Таким образом, скорость старения и время начала дегенеративных заболеваний должны определяться скоростью утечки свободных радикалов из митохондрий в сочетании с врожденной способностью клетки предохранять себя от повреждений или исправлять их. Так говорил Харман.

Аргументы Хармана основывались на корреляции между уровнем метаболизма и продолжительностью жизни у млекопитающих. Именно он назвал митохондрии «биологическими часами». По сути, утверждал он, чем выше уровень метаболизма, тем больше потребление кислорода, а значит, тем выше уровень образования свободных радикалов. Часто это действительно так, однако часто не значит *всегда*. Эта тривиальная на вид оговорка сбивала с толку целое поколение исследователей. Харман сделал логичное допущение, которое оказалось неверным и, к сожалению, дискредитировало теорию в целом. Опровергнув его, ученые не опровергли всю теорию. Тем не менее одно из главных и самых известных ее предсказаний, а именно, что антиоксиданты могут продлевать жизнь, действительно оказалось ложным.

Итак, Харман вполне разумно предположил, что утечка свободных радикалов из дыхательных цепей митохондрий постоянна. Он считал, что она является практически неконтролируемым, неизбежным побочным следствием механизма клеточного дыхания, при котором поток электронов по дыхательным цепям происходит в непосредственной близости от молекулярного кислорода. Далее, говорит теория, часть этих электронов неизбежно покидает дыхательные цепи, реагирует непосредственно с кислородом и образует разрушительные свободные радикалы. Если свободные радикалы утекают с постоянной скоростью, скажем, 1 % от общего потока, то общая утечка зависит от уровня потребления кислорода. Чем выше уровень метаболизма, тем быстрее поток электронов и кислорода и тем больше утечка свободных радикалов, даже если доля свободных радикалов, которые на самом деле утекают, никогда не меняется. Значит, животные с высоким уровнем метаболизма быстро образуют свободные радикалы и мало живут, а животные с низким уровнем метаболизма образуют свободные радикалы медленно и живут долго.

В части 4 мы видели, что уровень метаболизма вида зависит от массы тела в степени $\frac{2}{3}$: чем больше масса, тем ниже уровень метаболизма отдельных клеток. Эта связь, по большому счету, не зависит от генов, а определяется метаболическим законом. Итак, если утечка свободных радикалов зависит *только* от уровня метаболизма, из этого следует, что единственный способ удлинить продолжительность жизни вида *относительно уровня метаболизма* — это повысить уровень антиоксидантной (или антистрессовой) защиты. Поэтому ранние версии митохондриальной теории старения косвенно предполагали, что все животные-долгожители имеют лучшую защиту от свободных радикалов. Раз птицы живут дольше, значит, у них больше антиоксидантов. Соответственно, и мы, чтобы продлить себе

жизнь, должны повысить уровень антиоксидантов. Харман полагал (в далеком 1972 г.), что попытки увеличить продолжительность жизни за счет антиоксидантной терапии пока не увенчались успехом только потому, что трудно доставить антиоксиданты прямо в митохондрии. Многие до сих пор разделяют эту точку зрения, несмотря на тридцать с лишним лет бесплодных усилий.

Эти упрямые, но, как мне кажется, ошибочные представления цепляются к митохондриальной теории старения, как репейник. В частности, представление о том, что антиоксиданты могут продлевать жизнь, лежит в основе производства омолаживающих пищевых добавок. В этой отрасли крутятся миллиарды долларов, хотя доказательств, что эти добавки действуют, прямо-таки на удивление мало. Тем не менее, в отличие от построенного на песке дома безрассудного строителя, эта отрасль почему-то устояла. Более тридцати лет медицинские исследователи и геронтологи (включая меня самого) пытались ввести антиоксиданты в самые разные биологические системы, но результат всегда был один и тот же, а именно нулевой. Возможно, антиоксиданты позволяют скорректировать погрешности диеты, не исключено, что они предохраняют от определенных заболеваний, но на максимальную продолжительность жизни они вообще никак не влияют.

Делать выводы в отсутствие положительных доказательств — неблагодарное занятие. Всегда найдутся всезнайки, которые напомнят, что «отсутствие доказательств еще не является доказательством отсутствия». Неэффективность антиоксидантов можно списать на фактор сложности их точной доставки. Возможно, неправильно подобрана доза или сам антиоксидант, а возможно, он неправильно распределяется или введен в неподходящее время. В какой момент следует все бросить и сказать: «Нет, дело не в фармакологических тонкостях. Антиоксиданты действительно бесполезны»? Это зависит от темперамента, и многие выдающиеся исследователи продолжают работу в этом направлении. Тем не менее большинство специалистов в этой области умыло руки в 1990-х гг. Как сказали недавно два известных специалиста по свободным радикалам Джон Гаттеридж и Барри Халливелл, «к 1990-м годам стало ясно, что антиоксиданты — не панацея от старения и болезней, и только нетрадиционная медицина все еще пытается навязать это представление».

Даже более веские причины сомневаться в значимости антиоксидантов можно найти, обратившись к сравнительным исследованиям. Я уже упоминал, что согласно митохондриальной теории старения животные-долгожители должны иметь высокий уровень антиоксидантов. Некоторое время казалось, что это так и есть, но позже выяснилось, что с данными проделали невинный статистический трюк. В 1980-х гг. Ричард Катлер (Национальный институт геронтологии, Балтимор, США) сообщил, что долгоживущие животные имеют больше антиоксидантов, чем короткоживущие. Проблема была в том, что он представил эти данные относительно уровня метаболизма, отмахнувшись при этом от гораздо более сильной связи между уровнем метаболизма и продолжительностью жизни. Иными словами, крысы имеют более низкий уровень антиоксидантов, чем человек, но только если разделить концентрацию антиоксидантов на уровень метаболизма, который у крыс в семь раз выше. Тогда, конечно, казалось, что у бедных крыс с антиоксидантами все совсем плохо. Этот статистический маневр скрывал истинное отношение уровня антиоксидантов к продолжительности жизни: в клетках крыс на самом деле содержится гораздо больше антиоксидантов, чем в клетках человека. Добрый десяток независимых исследований впоследствии подтвердил существование *отрицательной* корреляции между уровнем антиоксидантов и продолжительностью жизни. Иными словами, чем выше

концентрация антиоксидантов, тем меньше продолжительность жизни.

Возможно, самый загадочный аспект этой неожиданной взаимосвязи заключается в удивительном равновесии уровня антиоксидантов и уровня метаболизма. Если уровень метаболизма высок, то высок и уровень антиоксидантов, что, надо полагать, предотвращает окисление клетки; тем не менее продолжительность жизни все равно маленькая. Напротив, если уровень метаболизма низок, то низок и уровень антиоксидантов (надо полагать, потому что меньше риск окисления клетки), а продолжительность жизни тем не менее велика. Такое впечатление, что тело не тратит время и энергию на производство большего количества антиоксидантов, чем это необходимо. Оно использует их просто для поддержания сбалансированного окислительно-восстановительного состояния (динамическое равновесие между окисляющимися и восстанавливающимися молекулами поддерживается на оптимальном уровне для функционирования клетки)^[71]. В клетках короткоживущих и долгоживущих животных окислительно-восстановительный баланс поддерживается на сходном уровне, при этом он может гибко меняться за счет изменения концентрации антиоксидантов или уровня производства свободных радикалов. Однако концентрация антиоксидантов никак не влияет на продолжительность жизни. Приходится сделать вывод, что антиоксиданты не имеют практически никакого отношения к старению.

Вспомним птиц, которые живут дольше, чем следовало бы, если исходить из уровня метаболизма. Согласно ранней версии митохондриальной теории старения, они должны иметь более высокие уровни антиоксидантов, но это опять же не так. Отношение непостоянно, но, в общем, уровни антиоксидантов у птиц ниже, чем у млекопитающих, то есть предсказание не оправдывается. Еще один пробный камень — это ограничение калорийности. На данный момент единственный механизм, который достоверно увеличивает продолжительность жизни млекопитающих, например крыс и мышей, — это разгрузочная диета с ограничением количества поступающих калорий. Как именно это действует, не вполне понятно, но отношение с уровнями антиоксидантов у разных видов неоднозначное. Иногда концентрация антиоксидантов при этом растет, иногда падает, ясной взаимосвязи нет. В начале 1990-х гг. промелькнуло одно интересное исследование, в котором плодовые мушки жили дольше, если их генетически модифицировали так, чтобы они производили больше антиоксидантных ферментов. Однако опыт оказался невозможным, по крайней мере, авторы не смогли его повторить (они различали долгоживущие и короткоживущие линии мушек, и более высокие уровни антиоксидантов продлевали жизнь короткоживущим линиям, то есть, возможно, корректировали генетическое нарушение). Если из этого всего и можно сделать какой-то вывод, то явно не о том, что высокие уровни антиоксидантов продлевают жизнь нормальным, хорошо питающимся животным.

Вся эта путаница с антиоксидантами произошла по очень простой причине — исходное допущение Хармана оказалось неверным. Доля свободных радикалов, утекающих из дыхательных цепей, вовсе не постоянна. Утечка свободных радикалов действительно часто отражает потребление кислорода, но иногда она может увеличиваться, а иногда — снижаться. Иными словами, она не является бесконтрольным и неизбежным побочным следствием дыхания. Ее можно контролировать, ее можно избежать. Согласно новаторскому исследованию Густаво Барха и его коллег (Мадридский университет Комплутенсе), птицы живут дольше прежде всего потому, что у них ниже утечка свободных радикалов из дыхательных цепей. В результате, им не нужно много антиоксидантов, хотя они потребляют

много кислорода. Что принципиально важно, ограничение калорийности может быть основано на сходном механизме. Есть много генетических изменений, влияющих на продолжительность жизни, но одно из самых существенных — это ограничение утечки свободных радикалов из митохондрий. Иными словами, как у долгоживущих птиц, так и у долгоживущих млекопитающих утечка свободных радикалов из дыхательных цепей *снижается*.

Этот на первый взгляд невинный ответ пробивает брешь в сложившейся концепции старения. Проблема вот в чем. Животные-долгожители живут долго за счет ограничения утечки свободных радикалов из митохондрий. Поскольку гены контролируют скорость старения, из этого следует, что у птиц (и, надо полагать, в меньшей степени у людей тоже) отбор должен благоприятствовать снижению скорости утечки свободных радикалов. Пока все хорошо. Но если от свободных радикалов сплошной вред, почему бы крысам не ограничить утечку свободных радикалов? Такое впечатление, что это ничем не грозит, наоборот, — не надо будет производить все эти лишние антиоксиданты, чтобы предохраняться от окисления. А преимущества очевидны: долгоживущие крысы оставят больше потомства, так как у них будет больше времени на размножение. Поэтому крысы, а значит и люди, могут продлить себе жизнь без особых затрат, просто ограничив утечку свободных радикалов.

Почему же этого не происходит? Может быть, скрытые затраты все же есть? Или наши представления о старении нуждаются в радикальном пересмотре? Обычно говорят, что за долгую жизнь приходится расплачиваться некоторой степенью нарушения сексуальности. Согласно теории одноразовой сомы, предложенной Томом Керквудом (Университет Ньюкасла, Великобритания), существует баланс между продолжительностью жизни и плодовитостью. Долгоживущие виды, как правило, имеют меньший приплод и приносят его реже, чем короткоживущие. Это действительно так, по крайней мере, в большинстве известных случаев. Почему это так, менее очевидно. Керквуд предположил, что причина связана с балансом использования ресурсов отдельными клетками и тканями: ресурсы, направленные на достижение репродуктивной зрелости и вскармливание детенышей, могли бы пойти на обеспечение долгой жизни клеток за счет «починки», производства антиоксидантов и повышения сопротивляемости стрессу. Ресурсов не так уж много, и если в одном месте их прибавится, то в другом убудет. Данные Густаво Барха идут вразрез с этими представлениями. Ограничение утечки свободных радикалов не должно снижать плодовитость: такое ограничение снижает уровень повреждения клеток, не предполагая необходимости повысить сопротивляемость стрессу. Затраты, про которые говорит теория одноразовой сомы, отменяются. Значит, если теория одноразовой сомы верна, должны быть скрытые затраты ограничения утечки свободных радикалов. В последней главе мы увидим, что такие скрытые затраты действительно есть, и они принципиально важны для нашего стремления жить дольше.

Чтобы понять, почему, надо рассмотреть еще одно спорное предсказание митохондриальной теории Хармана. А предсказывает она, что свободные радикалы не обязательно сильно повреждают клетку в целом, так как антиоксиданты их успешно нейтрализуют, а вот митохондрии и особенно митохондриальную ДНК они повреждают весьма значительно. Сам Харман лишь мимоходом упоминал митохондриальную ДНК, но впоследствии это положение легло в основу теории. Расхождение между этим теоретическим предсказанием и прозаической реальностью многое объясняет, поэтому

давайте остановимся на этом поподробнее.

Митохондриальные мутации

Харман утверждал, что в связи с высокой реактивностью свободных радикалов их утечка из дыхательных цепей должна сильнее всего влиять на сами митохондрии. Они должны реагировать там, где образуются, не слишком повреждая отдаленные места. Затем он, проявив немалую проницательность, задался вопросом, не может ли постепенное нарушение функций митохондрий с возрастом «отчасти быть связано с изменением функций митохондриальной ДНК». Логика здесь такая: свободные радикалы, покидающие дыхательные цепи, атакуют близлежащую митохондриальную ДНК, вызывая мутации, подрывающие нормальное функционирование митохондрий. По мере этого ухудшается и работа клетки в целом, приводя к проявлениям старения.

Ответить на этот непростой вопрос попробовали Джейми Микель и его коллеги (Университет Аликанте, Испания) в 1980 г. Именно их формулировка митохондриальной теории старения наиболее известна, хотя многие положения, как мы увидим, на самом деле не соответствуют данным. Она звучит примерно так. Повреждения белков, углеводов, липидов и т. д. можно исправить, и они не слишком опасны, разве что происходят очень быстро (как, например, при радиационном отравлении). С ДНК дело обстоит иначе. Повреждения ДНК тоже можно исправить, но иногда повреждение все же меняет исходную последовательность, и возникают мутации (наследуемые изменения последовательности ДНК). Исправить исходную последовательность практически невозможно, разве что случайной обратной мутацией или рекомбинацией с неповрежденной ДНК. Не все мутации влияют на строение и функции белков, но некоторые из них, несомненно, влияют, и еще как. Как правило, чем больше мутаций, тем больше вероятность негативных последствий.

Теоретически митохондриальные мутации накапливаются с возрастом. По мере их накопления эффективность системы в целом начинает падать. Невозможно создать совершенный белок на основе несовершенного набора инструкций. Неэффективность постепенно накапливается. Хуже того, если мутации затрагивают дыхательные цепи в митохондриях, то возрастает скорость утечки свободных радикалов, и получается порочный круг. Такая положительная обратная связь рано или поздно приводит к «катастрофе ошибок», и клетка полностью теряет контроль над собственным функционированием. Когда такая судьба постигает значительную часть клеток ткани, органы перестают функционировать нормально, что увеличивает нагрузку на еще функционирующие органы. Неизбежный итог — старение и смерть.

Так насколько велика вероятность того, что мутации влияют на белки дыхательных цепей? Она исключительно велика. Мы видели, что тринадцать основных дыхательных белков кодируются митохондриальной ДНК, а она прикреплена к мембране в непосредственной близости от дыхательных цепей. Свободные радикалы просто обязаны подействовать на нее, и появление мутаций — вопрос времени. Мы видели, что белки, кодируемые в митохондриях, тесно взаимодействуют с белками, кодируемыми в ядре. Изменение любой вовлеченной в процесс стороны может нарушить эту интимную связь и повлиять на работу дыхательной цепи в целом.

Звучит мрачновато, но дальше будет хуже. В свете последующих открытий вся организация процесса стала казаться злой шуткой биохимического демиурга. Выяснилось,

что митохондриальная ДНК не только хранится прямо в муфельной печи, но и ничем не защищена. Она не завернута в гистоны, ее способность справляться с окислительными повреждениями минимальна, а гены упакованы так плотно, без смягчающих подушек «избыточной» ДНК, что любая мутация, скорее всего, вызовет полный беспорядок. Этот жуткий сценарий звучал еще более зловеще на фоне ощущения бессмысленности происходящего, ведь большинство митохондриальных генов успели спастись, переместившись в ядро. Обри ди Грей, один из самых оригинальных мыслителей в этой области, даже предложил бороться со старением за счет переноса оставшихся митохондриальных генов в ядро. Я не согласен (почему, объясню потом), но прекрасно понимаю, откуда взялась такая мысль.

Как вообще могла возникнуть столь несовершенная система? Это зависит от того, с какой стороны посмотреть на эволюцию. Стивен Джей Гулд нередко изливал свое негодование по поводу «адапционистской программы» в биологии, то есть допущения, что буквально все представляет собой адаптацию. Иными словами, у всего есть причина (даже если совершенно непонятно, как она связана с функцией) и на все действует естественный отбор. Современные биологи тоже делятся на два лагеря: те, кто считают, что в природе все осмысленно, и те, кто полагают, что некоторые вещи лежат за пределами прямого контроля. Избыточна ли избыточная ДНК или у нее есть какая-то неизвестная нам функция? Мы не знаем наверняка, и разные специалисты дадут разный ответ. Похожие споры ведутся и о «смысле» старения. Чаще всего встречается мнение, что с возрастом снижается вероятность размножения, и поэтому естественный отбор менее эффективно выбраковывает генетические варианты, вызывающие повреждения в конце жизни. Поскольку мутации митохондриальной ДНК накапливаются к концу жизни, естественный отбор не может подобрать эффективный механизм их элиминации. Такой механизм может вступить в действие только тогда, когда увеличивается ожидаемая продолжительность жизни, например, у животных, изолированных на островах без хищников, или у птиц, которые могут улететь, или у людей с их интеллектом и общественными структурами. Если так, то безумная ситуация, когда плохо защищенные митохондриальные гены оказались в муфельной печи, представляется просто одной из ошибок эволюционной истории.

Справедлив ли такой нигилизм? Не думаю. Ошибка заключается в том, что эта линия рассуждений слишком полагается на чистую химию и не принимает во внимание динамический аспект биологических процессов. Чуть позже мы увидим, в чем здесь разница. Тем не менее это смелая теория, к тому же она позволяет сделать несколько четких предсказаний, которые можно проверить (не любая смелая теория может этим похвастаться). Давайте рассмотрим два из них. Во-первых, теория предсказывает, что последствия митохондриальных мутаций достаточно серьезны для того, чтобы запустить процесс старения. Это, как мы увидим, скорее всего, так и есть. Однако второе предсказание — что митохондриальные мутации накапливаются с возрастом, — вероятно, ложно, по крайней мере, в его дьявольской изначальной формулировке, которая говорит, что по мере их накопления они должны приводить к «катастрофе ошибок». Есть мало прямых доказательств того, что нечто подобное происходит. В этом-то и есть весь секрет.

Митохондриальные заболевания

Первое сообщение о митохондриальном заболевании относится к 1959 г., когда до

открытия митохондриальной ДНК оставалось еще несколько лет. Больная — двадцатисемилетняя шведка — имела аномально высокий уровень метаболизма при абсолютно нормальном гормональном балансе. Выяснилось, что проблема связана с дефектом митохондриального контроля. Ее митохондрии «дышали полной грудью», даже когда АТФ была совершенно не нужна. В результате женщина поглощала огромное количество пищи, но оставалась худой и сильно потела даже зимой. К сожалению, доктора не смогли ей помочь, и десять лет спустя пациентка покончила жизнь самоубийством.

На протяжении последующих двух десятилетий митохондриальные заболевания отмечались еще несколько раз, обычно на основании историй болезни и разнообразных специфических тестов. Например, во многих случаях, когда митохондрии не функционируют нормально, в крови накапливается молочная кислота (продукт анаэробного дыхания), даже когда человек отдыхает. Биопсия мышц часто показывает серьезное повреждение некоторых (но, что важно, не всех) мышечных волокон. На гистологических препаратах они окрашиваются красным цветом, и поэтому их называют «рванными красными волокнами». Биохимические тесты показывают, что митохондрии таких волокон лишены цитохромоксидазы (конечного фермента дыхательной цепи) и потому неспособны к дыханию.

С клинической точки зрения такие случаи представляли собой не более чем научные курьезы. Все переменялось после 1981 г., когда дважды нобелевский лауреат Фредерик Сенгер и его группа в Кембридже опубликовали полную последовательность митохондриального генома человека. В 1980-х и 1990-х гг., по мере совершенствования методов секвенирования, оказалось возможным определить последовательности митохондриальных генов многих пациентов с подозрением на митохондриальные заболевания. Результаты оказались просто поразительны. Во-первых, они показали широкое распространение митохондриальных заболеваний — с каким-нибудь митохондриальным заболеванием рождается один человек из пяти тысяч. Во-вторых, оказалось, что митохондриальные заболевания совершенно не похожи на «нормальные» генетические болезни. Они наследуются непредсказуемым образом, часто не подчиняясь менделевским законам^[72]. Их симптомы могут проявляться с разбросом в несколько десятков лет, а иногда люди, которые по всем теоретическим соображениям должны были их унаследовать, оказываются вполне здоровыми. В общем, митохондриальные заболевания прогрессируют с возрастом, так что болезнь, не причиняющая практически никаких проблем в двадцатилетнем возрасте, к сорока годам может превратить человека в инвалида, но это одно из немногих обобщений, которые можно сделать. У людей с одинаковыми мутациями бывают поражены разные ткани, а разные мутации могут поражать одну и ту же ткань. Короче говоря, даже и не пробуйте читать учебник по митохондриальным заболеваниям, если хотите остаться в здравом уме.

Несмотря на огромные сложности классификации митохондриальных заболеваний, несколько общих принципов все же позволяют примерно объяснить, что же происходит. Те же самые принципы относятся и к старению. Вспомним из шестой части, что митохондрии в норме наследуются от матери, но изменчивость митохондриальной ДНК в яйцеклетках тем не менее удивительно высока. Мы видели, что некоторая степень гетероплазии (смеси генетически разных митохондрий) встречается примерно у половины яйцеклеток, взятых из одного и того же яичника нормальной репродуктивно здоровой женщины. Если эти изменения не слишком сильно влияют на работу митохондрий, они не элиминируются во

время эмбрионального развития.

Но разве может дефект никак не влиять на эмбриональное развитие? На самом деле здесь возможны варианты. Во-первых, дефектные митохондрии наследуются в малом количестве. Все митохондриальные заболевания сопровождаются гетероплазмией — в организме есть и нормальные, и дефектные митохондрии. Если из 100 тысяч митохондрий, унаследованных через яйцеклетку, ненормальными являются только 15 %, то «здоровое большинство» подавит связанные с ними недостатки. С другой стороны, мутация может присутствовать в большем количестве митохондрий, скажем, у 60 %, но быть не очень вредной. В таком случае не исключено, что эмбрион будет развиваться нормально. Кроме того, нельзя сбрасывать со счетов тот факт, что при делении оплодотворенной яйцеклетки ее митохондрии случайно распределяются между бластомерами. Может оказаться так, что все дефектные митохондрии окажутся в одном бластомере, а другие бластомеры получают только нормальные митохондрии, или же дефектные митохондрии распределяются по клеткам эмбриона более сложным образом. Отдельные клетки развивающегося эмбриона дают начало разным тканям. Если клетки эмбриона, которые впоследствии образуют долгоживущие метаболически активные ткани, такие как мышцы, сердце или мозг, унаследуют дефектные митохондрии в большом количестве, то все пропало, но если дефектные митохондрии окажутся в короткоживущих или менее метаболически активных клетках, скажем, в клетках кожи или лейкоцитах, то эмбриональное развитие может протекать нормально. Поэтому самые серьезные митохондриальные заболевания поражают долгоживущие энергетически активные ткани, особенно мышцы и мозг.

Мы находим здесь параллели со старением. Не все дефектные митохондрии унаследованы от яйцеклетки, некоторые появляются во взрослом возрасте «благодаря» свободным радикалам. В результате пораженные клетки имеют разнородную популяцию митохондрий. Дальнейшее развитие событий зависит от типа клетки. Если мы имеем дело со стволовой клеткой взрослого организма, отвечающей за регенерацию ткани, то такая клетка будет размножаться, а число дефектных митохондрий соответственно будет увеличиваться. Такой процесс может приводить к образованию «рваных красных волокон» в мышцах при некоторых митохондриальных заболеваниях, а также при «обычном» старении. Напротив, если мутация произошла в долгоживущей клетке, уже не способной к делению, например в кардиомиоците или нейроне, то она не может распространиться за пределы этой одной клетки. Тогда можно ожидать, что разные мутации в разных клетках будут складываться в мозаичную картину нарушений работы митохондрий.

Митохондриальные заболевания похожи на старение еще одной особенностью. Они тоже прогрессируют с возрастом. Это связано с характером обмена веществ в разных тканях и органах. Как мы видели, у каждого органа есть определенный функциональный порог, необходимый для нормальной работы. Симптомы болезни появляются только тогда, когда качество работы органа падает ниже этого порога. Так, например, человек может потерять одну почку и продолжать жить полноценной жизнью, но если откажет и вторая, он умрет, если ему не назначат диализ или не сделают пересадку органа. Поскольку для совершения любой работы нужна энергия, «порог» органа зависит от его метаболических потребностей. Относительно легкие митохондриальные заболевания затрагивают ткани с низкими метаболическими потребностями, например кожу, а более тяжелые затрагивают активные клетки, например мышечные. Подобный процесс происходит в тканях и по мере старения клеток. Молодая мышечная клетка, имеющая 85 % «нормальных» митохондрий, может

справиться со всеми энергетическими запросами, но по мере того, как с возрастом некоторые митохондрии выбывают из строя, нагрузка на оставшиеся митохондрии возрастает. Клетка приближается к метаболическому порогу. Нарушения, связанные с мутантными митохондриями, с возрастом становятся все более явными.

Но являются ли митохондриальные мутации достаточно вредными, чтобы запустить процесс старения? Некоторые из них, несомненно, очень вредны. Страшное заболевание, когда младенцы вскоре после рождения теряют митохондриальную ДНК, быстро приводит к отказу печени и почек. При тяжелой форме этой болезни младенец теряет до 95 % митохондриальной ДНК и умирает в возрасте нескольких недель или месяцев, хотя при рождении выглядел абсолютно нормально. К счастью, это случается редко, однако такие заболевания, как синдром Кирнса-Сейра и синдром Пирсона, которые приводят к инвалидности и преждевременной смерти, встречаются чаще. Их симптомы — расстройство координации движений (атаксия), судороги, двигательные расстройства, слепота, глухота и дегенерация мышц — похожи на симптомы медленного отравления каким-нибудь метаболическим токсином, например цианидом. Одна митохондриальная мутация, по-видимому, даже вызывает заболевание, похожее на синдром X. Это опаснейшее сочетание высокого давления, диабета и повышенного уровня холестерина и триглицеридов встречается, если верить оценкам, у 47 миллионов американцев. Короче говоря, мутации митохондриальных генов могут иметь очень серьезные последствия. Однако другие митохондриальные заболевания не столь серьезны, и в этом-то и заключается проблема.

Тяжесть любого митохондриального заболевания зависит от доли мутантных митохондрий и ткани, в которой они оказываются, но, кроме того, она зависит от типа мутации, а именно от того, какой фрагмент генома она затрагивает. Если мутация затрагивает ген, кодирующий определенный белок, это может привести к катастрофическому результату, а может и не иметь никаких особенных последствий. На самом деле некоторые такие мутации могут быть даже полезны. С другой стороны, если мутация затрагивает ген, кодирующий рРНК, то последствия почти всегда будут серьезными. В зависимости от типа рРНК, мутация может изменить синтез всех митохондриальных белков или только белков, содержащих определенную аминокислоту. Мутации в контрольном участке тоже потенциально губительны, так как могут повлиять на всю динамику размножения митохондрий, а также на синтез белков в ответ на изменившиеся потребности.

Мутации могут также затрагивать ядерные гены, кодирующие митохондриальные белки. Их последствия похожи на то, о чем мы только что говорили (правда, такие мутации наследуются по законам Менделя; см. примечание на с. 316). Если ядерная мутация затрагивает митохондриальный фактор транскрипции, контролирующий синтез митохондриальных белков, то в принципе она может оказать влияние на все митохондрии организма. С другой стороны, некоторые митохондриальные факторы транскрипции, по-видимому, работают только в определенных тканях или активируются в ответ на определенные гормоны. Мутация в гене, кодирующем такие факторы, скорее всего, окажет влияние только на какую-то специфическую ткань.

Совокупность всех этих соображений и объясняет крайнюю разнородность митохондриальных заболеваний. Мутации могут затрагивать один белок, или все белки, содержащие определенную аминокислоту, или все митохондриальные белки вместе, или уровень синтеза белков в ответ на изменение требований. Они могут влиять на весь организм или на определенную ткань. Они могут наследоваться согласно классическим

законам Менделя (если это мутации в ядерных генах) или только по материнской линии (если это мутации митохондриальных генов). В последнем случае их эффект зависит от доли дефектных митохондрий, от их распределения по клеткам во время эмбрионального развития и от метаболических особенностей органов, в которых они оказались.

Учитывая эту разнородность, основная проблема связана именно с широтой спектра митохондриальных заболеваний. От каких именно болезней будет страдать в старости конкретный человек, связано с его индивидуальными особенностями, но общая тенденция старения очень похожа у разных людей. На самом деле эта тенденция в общем и целом одинакова не только у всех людей, но и у всех животных, хотя скорость старения может очень сильно отличаться. Как так получилось? Если накопление митохондриальных мутаций с возрастом случайно, почему люди не стареют по-разному и с разной скоростью? Почему старение не отличается таким же разнообразием, как митохондриальные заболевания? Ответ, возможно, связан с природой накапливающихся в организме мутаций, но это подводит нас напрямую ко второй проблеме: по-видимому, мутации, которые все-таки накапливаются, не настолько многочисленны и не настолько вредны, чтобы напрямую вызвать старение. Так что же происходит?

Парадоксальная связь между митохондриальными мутациями и старением

Поиск связи между мутациями и старением оказался неблагоприятным занятием. Одна многообещающая теория утверждала, что главным виновником старения являются накапливающиеся на протяжении жизни мутации в ядерных генах. Никто не спорит, что они вносят вклад в старение и тем более в такие заболевания, как рак, но никакой связи между продолжительностью жизни и накоплением мутаций в ядерной ДНК нет, так что главной причиной старения они быть не могут.

Общепринятая эволюционная теория старения, впервые сформулированная Джоном Б. С. Холдейном и Питером Медавара, представляет собой вариацию на тему мутаций. Согласно этой теории, они накапливаются не на протяжении жизни индивидуума, а за время существования многих поколений. Дело в том, что естественный отбор не может выбраковывать те аллели генов^[73], вредное действие которых отложено на конец жизни. Классический пример — болезнь Хантингтона. Она начинается после выхода из возраста репродуктивной зрелости, поэтому ничто не мешает носителю этого аллеля передать его своим детям. Болезнь Хантингтона — страшная вещь и потому находится в центре внимания медицинских исследований, но сколько других аллелей имеет такой же отложенный эффект? Холдейн предположил, что старение — мусорное ведро для мутаций «замедленного действия». Сотни или тысячи мутаций, ускользнувших от внимания естественного отбора, накапливаются на протяжении многих поколений. Данная теория, несомненно, содержит здоровое зерно, но сомневаюсь, что ее можно примирить с исключительной пластичностью старения. Генетические исследования последних двадцати лет показали, что продолжительность жизни можно очень существенно увеличить, даже у некоторых млекопитающих за счет точечных мутаций в особо важных генах. Это было бы невозможно, если бы старение действительно было прописано в последовательностях сотен или тысяч генов. Если один критический ген контролирует активность многих других, но эти подчиненные гены — мутантные, то проблема не в их активности, а в их последовательностях. Для исправления этих последовательностей понадобились бы тысячи

одновременных мутаций во всех затронутых генах, а такое могло бы произойти только за врет существования, как минимум, нескольких поколений. Каковы бы ни были причины, факт остается фактом: во всем животном царстве продолжительность жизни регулируется, и контроль этой регуляции очень значителен.

С митохондриальными мутациями своя история, и в этом случае теорию тоже трудно примирить с фактами. Тем не менее митохондриальные мутации представляют более многообещающее поле для объяснения старения и болезней, чем ядерные мутации, по крайней мере на первый взгляд. Тому есть две причины. Во-первых, как мы видели в предыдущей главе, митохондриальные мутации накапливаются гораздо быстрее, чем ядерные. Значит, на протяжении жизни организм может накопить больше мутаций, и это накопление в принципе можно увязать с ухудшением работы органов при старении. Во-вторых, эти мутации могут наносить организму очень значительный вред, они — актеры на главных ролях, а не статисты. Митохондриальные заболевания — яркий пример их разрушительной силы.

Так насколько быстро накапливаются митохондриальные мутации? Точно трудно сказать, потому что уровень изменений из поколения в поколение ограничивается естественным отбором. Для большинства митохондриальных генов темпы эволюции примерно в 10–20 раз выше темпов мутаций в ядерных генах, но в контрольном участке скорость может быть в 50 раз выше. Поскольку мутации «фиксируются» в геноме, только если они не наносят катастрофического ущерба (в противном случае они элиминируются отбором), истинная скорость изменений может быть еще выше. Энтони Линнэйн (Университет Монаш, Австралия) и его коллеги из университета г. Нагоя (Япония) в своей классической работе, опубликованной в журнале *Lancet* в 1989 г., попробовали понять, насколько быстро могут происходить такие изменения, на примере дрожжей. Выбор объекта был связан с тем, что дрожжи, как знает каждый пивовар или винодел, не зависят от кислорода. Они могут получать энергию за счет брожения, при этом образуются спирт и углекислый газ. Брожение происходит вне митохондрий, поэтому дрожжи выживают даже при серьезном повреждении митохондрий. Еще в 1940-х гг. обнаружили штамм дрожжей, который назвали *petite* (маленький), так как его рост был заторможен. Впоследствии оказалось, что характерный для этой формы медленный размер обусловлен мутацией *petite*. Ее носители, лишенные обширного участка митохондриальной ДНК, были неспособны к дыханию. Важно, что мутация *petite* возникает спонтанно в культурах дрожжей со скоростью примерно одна мутация на 10–1 000 клеток в зависимости от штамма. Напротив, ядерные мутации происходят исключительно медленно как у дрожжей, так и у высших эукариот, — примерно одна мутация на каждые 100 миллионов клеток. Иными словами, если судить по дрожжам, митохондриальные мутации накапливаются, по крайней мере в 100 тысяч раз быстрее, чем ядерные мутации. Если такая высокая частота мутаций характерна и для животных, то она вполне объясняет старение; честно говоря, в таком случае непонятно, почему мы не падаем замертво практически сразу.

Теперь ученые принялись искать ответ на вопрос, как быстро накапливаются митохондриальные мутации в тканях животных и людей. Замечу, что в этой области кипят горячие споры, и консенсус только-только начинает складываться. Трудности поиска консенсуса отчасти связаны с использованием разных методов определения числа мутаций: методы секвенирования ДНК иногда дают завышенный результат для мутантных последовательностей по сравнению с «нормальными». Поэтому результаты, полученные в

разных лабораториях, могут отличаться на порядки величины. Как часто бывает в жизни, тем, кто надеется найти митохондриальные мутации, обычно удается их откопать, в то время как скептики если и встречают их, то в очень небольшом количестве. Скорее всего, дело вовсе не в намеренной фабрикации данных, а в том, где и как искать. Возможно, обе стороны правы.

Учитывая все это, мне, возможно, стоило бы воздержаться от категоричности, но я все же попробую высказать свое мнение. Складывающаяся картина действительно говорит о том, что обе стороны правы. Видимо, судьба мутантных митохондрий отличается в зависимости от локализации мутации, а именно от того, находится ли она в контрольном участке митохондриального генома или в кодирующей области.

Мутации в контрольном участке, затрагивающие факторы, отвечающие за копирование митохондриальной ДНК, могут чувствовать себя очень неплохо. Они не обязательно приводят к сильному нарушению работы митохондрий. Митохондрии с такими мутациями могут даже устроить «переворот» и распространиться в ткани. Прорывное исследование Джузеппе Аттарди и его коллег (Калифорнийский технологический институт), опубликованное в журнале *Science* в 1999 г., показало, что количество индивидуальных мутаций в контрольном участке может превышать 50 процентов от общей митохондриальной ДНК в тканях пожилых людей, но у молодых людей такие мутации практически отсутствуют. Итак, мутации некоторых типов действительно накапливаются с возрастом, но мы не можем сказать, являются ли эти мутации вредными, так как они не затрагивают гены, кодирующие белки. Возможно, вредные мутации среди них и есть, но понятно, что не все. Еще одно важное исследование, опубликованное группой Аттарди в 2003 г., показало, что одна мутация в контрольном участке связана с увеличением продолжительности жизни в одной итальянской популяции. Эта мутация (изменение всего одной «буквы» ДНК) встречалась в пять раз чаще у долгожителей, чем в популяции в целом, то есть, видимо, давала им какое-то преимущество.

Напротив, мутации в функциональных областях, кодирующих белки или РНК, очень редко накапливаются в количестве более 1 %, а это никак не может привести к значительному дефициту энергии. Интересно, что функциональные митохондриальные мутации, связанные, например, с низким уровнем активности цитохромоксидазы, действительно клонально распространяются в клетках за счет деления митохондрий, так что в таких клетках преобладают мутантные митохондрии. Это происходит, например, в некоторых нейронах, кардиомиоцитах и в «рваных красных волокнах» стареющих мышц. Однако общая доля таких мутантов в ткани тоже в целом редко превышает 1 %. Этому есть два возможных объяснения. Одно заключается в том, что разные клетки накапливают разные мутации, и любая конкретная мутация — только вершина айсберга разнообразных мутаций. Другое объяснение заключается в том, что большинство митохондриальных мутаций просто не накапливаются в значительном количестве в стареющих тканях. Удивительно, но складывается впечатление, что именно это объяснение ближе всего к истине. Несколько исследований показали, что большинство митохондрий в стареющих тканях имеют практически нормальную ДНК, за исключением, возможно, контрольного участка, и более того, способны к практически нормальному дыханию. Учитывая, что для нарушения нормальной работы клетки при митохондриальных заболеваниях нужно очень много мутантных митохондрий (60 %), такой низкий общий груз мутаций вряд ли объясняет старение, по крайней мере в рамках первоначальной версии митохондриальной теории.

Не кажется ли вам, что я пытливо ищу ответ на вопрос, отличаются ли люди от

дрожжей? Вряд ли многие из читателей станут долго ломать над этим голову. А зря! Дрожжи быстро накапливают митохондриальные мутации, а мы, в основном, нет. С энергетической точки зрения мы похожи на дрожжи, и единственное различие заключается в том, что мы зависим от митохондрий, а дрожжи — нет. Возможно, это различие и выдает секрет — необходимость. Предположим, что мутации в контрольном участке накапливаются у нас просто потому, что они не играют особой роли. Они почти не влияют на работу митохондрий (косвенные свидетельства этого мы обсуждали в части 6), а большинство функциональных мутаций не накапливаются именно потому, что *вливают* на работу митохондрий. Это звучит логично, но из этого следует, что отбор на лучшие митохондрии происходит в тканях (даже в тканях, состоящих из долгоживущих клеток, таких как сердце и мозг). Итак, возможны два варианта. Либо митохондриальная теория старения абсолютно неверна, либо митохондриальные мутации у людей происходят примерно с той же скоростью, что и у дрожжей, но мутанты элиминируются отбором на лучшие митохондрии в пределах тканей. Если так, то работа митохондрий — гораздо более динамичный процесс, чем предполагала первая версия митохондриальной теории старения. И какой же вариант правильный?

17. Крах саморегулирующейся машины

Боюсь, что после чтения предыдущей главы у вас могло сложиться впечатление, что митохондриальная теория старения — это полная лажа, и мне трудно вас осуждать. В конце концов, большинство ее предсказаний оказались ложными. Согласно этой теории, антиоксиданты должны продлевать жизнь, а это, видимо, не так. Теория говорит, что мутации митохондриальной ДНК должны накапливаться с возрастом, а на практике накапливаются только наименее важные для работы митохондрий. Теория утверждает, что утечка свободных радикалов из дыхательных цепей постоянна, и поэтому продолжительность жизни должна зависеть от уровня метаболизма. Это справедливо, но только в общем случае. Целый ряд исключений (летучие мыши, птицы, люди), а также «спортивный парадокс» (спортсмены потребляют больше кислорода, чем обычные люди, а стареют с той же скоростью) остаются без объяснения. Пожалуй, единственное, с чем трудно поспорить, — то, что митохондрии являются основным источником свободных радикалов в клетке. Прямо скажем, не густо для солидной теории.

Настало время вернуться к идее, которую мы отложили на потом в предыдущей главе: утечка свободных радикалов из дыхательных цепей не постоянна и не бесконтрольна. На нее может действовать естественный отбор.

За время эволюции скорость утечки свободных радикалов у каждого вида была выведена на оптимальный уровень. Поэтому долгоживущие животные имеют высокий уровень метаболизма, и утечка свободных радикалов у них относительно невелика, а короткоживущие животные обычно сочетают высокий уровень метаболизма с «подтекающими» митохондриями и большим количеством антиоксидантов. Мы тогда поставили вопрос, во что обходится хорошая изоляция митохондрий? Почему крысы не могут снизить вложения в антиоксиданты и направить освободившиеся средства на улучшение изоляции? Что они теряют?

Давайте вернемся к третьей части книги и, в частности, к объяснению самого существования митохондриальной ДНК, которое предложил Джон Аллен. Как вы, может быть, помните, он утверждал, что сохранение базового контингента митохондриальных генов у всех видов, которым нужен кислород для дыхания, — вовсе не игра случая. Этот контингент служит для гармонизации дыхательных потребностей, потому что дисбаланс компонентов дыхательной цепи может привести к неэффективному дыханию и утечке свободных радикалов. Локальный контингент генов нужен для того, чтобы знать, каким именно митохондриям нужна помощь, ведь если предоставить контроль неповоротливой бюрократической машине ядерных генов, то дополнительные дыхательные комплексы получают все митохондрии сразу, независимо от того, нужны они им или нет. Принципиальный момент теории Аллена в том, что митохондриальные гены сохранились, потому что преимущества от их наличия перевешивают недостатки.

Как может конкретная митохондрия просигнализировать, что ей нужно больше компонентов дыхательной цепи? Пытаясь ответить на этот вопрос, мы вступаем в область науки XXI в., и пока что приходится признать, нам известно очень мало. Аллен предполагает, что это происходит за счет модуляции уровня образования свободных радикалов, которые сами по себе служат сигналом к началу сборки дополнительных дыхательных комплексов. Именно поэтому крысам невыгодно ограничивать утечку свободных радикалов. Это приглушит

сигнал и потребует более тонкой системы распознавания. Чуть позже мы увидим, как птицы решили эту проблему и почему крысы не могут взять на вооружение «птичий» метод.

Что случится, если в определенной митохондрии окажется недостаточно цитохромоксидазы? Мы обсуждали этот вариант развития событий в главе 8. Дыхание отчасти блокируется, в дыхательных цепях накапливаются электроны. Уровень кислорода повышается, так как на дыхание его тратится меньше. Сочетание высокого уровня кислорода с медленным потоком электронов означает, что образуется больше свободных радикалов.

Согласно Аллену, именно это является сигналом к производству дополнительных комплексов. Как митохондрии определяют повышение утечки свободных радикалов, неизвестно, но теоретически возможен целый ряд механизмов. Например, свободные радикалы могут активировать митохондриальные факторы транскрипции (которые иницируют белковый синтез), или их количество может влиять на стабильность РНК. Примеры этого есть, хотя в митохондриях эти процессы пока не найдены. Как бы то ни было, увеличение утечки свободных радикалов должно вести к образованию большего количества основных дыхательных белков, которые кодируются митохондриальной ДНК. Они транспортируются во внутреннюю мембрану, где служат «маяками» и точками сборки для дополнительных белков, которые кодируются ядерными генами. После сборки полных комплексов происходит разблокировка дыхания. Утечка свободных радикалов замедляется, и система корректировки выключается. Таким образом, эта система ведет себя как термостат: падение температуры воздуха в комнате служит сигналом к включению нагревателя, а при повышении температуры он снова отключается. Поэтому температура воздуха в комнате всегда находится в промежутке между двумя фиксированными значениями, но если бы она не колебалась, то термостат бы просто не работал. А если бы не колебалась скорость утечки свободных радикалов из дыхательных цепей, то не было бы и системы саморегулировки подходящего числа дыхательных комплексов.

Что происходит, если система, основанная на сигналах от свободных радикалов, выходит из строя? Если новые дыхательные белки уже не компенсируют утечку свободных радикалов, то липиды внутренней мембраны, например кардиолипин, окисляются. В части 5 мы отметили, что кардиолипин связывает цитохромоксидазу, поэтому, если он окисляется, цитохромоксидаза высвобождается. Это, в свою очередь, вообще блокирует перенос электронов по дыхательной цепи, и дыхание останавливается. Без постоянного потока электронов исчезает мембранный потенциал, и в клетку выходят апоптотические белки. Если это произойдет с одной или несколькими митохондриями, то сигнал к апоптозу, скорее всего, окажется недостаточно сильным, и погибнут сами митохондрии. Напротив, если множество митондрий одновременно изливают свое содержимое в клетку, то она понимает намек и совершает апоптоз.

Эта гибкая сигнальная система далека от духа и буквы первой версии митохондриальной теории старения. Она говорила, что от свободных радикалов один вред, что сохранение митохондриальных генов — злая шутка эволюции, что организм не может контролировать повреждения, связанные со свободными радикалами, и поэтому обречен на одряхление и старение. Теперь мы понимаем, что от свободных радикалов вовсе не один только вред, они играют важнейшую роль в передаче сигналов, что странное на первый взгляд сохранение митохондриальной ДНК — не дьявольская шутка, а необходимое условие здоровья клеток и всего организма. Более того, митохондрии гораздо надежнее защищены от свободных радикалов, чем считалось раньше. Во-первых, в каждой митохондрии содержится несколько

(обычно 5–10) копий ДНК, а во-вторых, как показывают последние исследования, митохондрии довольно успешно ликвидируют повреждения своих генов. Кроме того, из части 6 мы знаем, что митохондрии способны к рекомбинации, которая тоже позволяет поправить генетический ущерб.

Так что же, митохондриальная теория старения почилла в мире? Как ни странно, нет, она просто радикально изменилась. Новая теория, родившаяся из старой теории, как феникс из пепла, тоже ставит во главу угла образование свободных радикалов в митохондриях. Она не обязана своим рождением какому-то одному уму, а появилась, постепенно консолидируясь из исследований в нескольких смежных областях. Новая теория не только соответствует имеющимся данным, но и объясняет механизмы, лежащие глубоко в основании развития старческих болезней, а также показывает, что может сделать в этом направлении современная медицина. Оказывается, лучший способ справиться с такими болезнями — это лечить их все одновременно, а не по отдельности, как пытаются делать сейчас.

Ретроградная регуляция

Мы видели, что митохондрии являются чувствительными системами, работа которых основана на принципе обратной связи. Утечка свободных радикалов является сигналом к коррекции настроек и улучшению эффективности работы. Однако важность свободных радикалов для работы митохондрий не отменяет их токсичности. Они действительно токсичны, хотя и не настолько, как твердят нам популярные медицинские журналы, а продолжительность жизни действительно коррелирует со скоростью утечки свободных радикалов из дыхательных цепей. Высокий уровень корреляции не обязательно означает, что между факторами есть причинная связь, но трудно говорить о наличии причинной связи, если корреляции нет вообще, а других факторов, которые коррелируют с продолжительностью жизни в столь разных группах, как дрожжи, нематоды, насекомые, рептилии, птицы и млекопитающие, мало или нет вообще. Предположим на минуту, что свободные радикалы все-таки являются причиной старения.

Как тогда можно примирить их сигнальную роль с традиционными представлениями об их токсичности?

У дрожжей митохондриальные мутации накапливаются по крайней мере в 100 тысяч раз быстрее, чем ядерные. Определенные типы митохондриальных мутаций, особенно в контрольном участке, накапливаются с возрастом и у людей. Митохондрии с мутациями в контрольном участке часто распространяются по всей ткани, так что одна и та же мутация встречается практически у всех клеток. Напротив, отдельная клетка может содержать много митохондрий с мутациями в кодирующих областях генома, но число таких клеток в ткани редко превышает 1 %. Кажется, это попахивает естественным отбором на уровне тканей. Нельзя ли увязать сигнальную роль свободных радикалов с искоренением вредоносных митохондриальных мутаций? Да, можно, и в этом суть «новой» митохондриальной теории старения.

Что произойдет с настройкой работы митохондрий после спонтанной мутации в митохондриальной ДНК? Давайте рассмотрим пошаговую последовательность событий. Если мутация затрагивает контрольный участок, она не влияет на последовательность гена, но может повлиять на связывание факторов транскрипции или репликации. Если речь идет не об абсолютно нейтральной мутации, мутантная митохондрия будет копировать свои гены

либо чаще, либо реже в ответ на эквивалентный стимул. К чему это приведет? Если из-за мутации митохондрия начнет засыпать на рабочем месте и плохо реагировать на сигналы к размножению, такие мутантные митохондрии, скорее всего, просто исчезнут из популяции. В ответ на сигнал к делению «нормальные» митохондрии будут делиться, а мутантные митохондрии все проспят. Относительная численность таких митохондрий снизится, и со временем они вымрут.

Напротив, если из-за мутации митохондрия начнет более активно реагировать на эквивалентный сигнал, можно ожидать экспансии ее ДНК. При каждом сигнале к делению мутантные митохондрии будут рьяно делиться и постепенно вытеснят «нормальные» митохондрии. А если мутация произошла в стволовой клетке, которая отвечает за регенерацию, то мутанты постепенно распространятся во всей ткани. Важно отметить, что такое распространение особенно вероятно, когда мутации не влияют на функцию. А они, скорее всего, и не влияют, так как с дыхательными комплексами у таких митохондрий все в порядке. Производство энергии продолжается как обычно, разве что чуть-чуть не соответствует потребностям. Одна мутация в контрольном участке, как показала группа Джузеппе Аттарди, даже оказалась полезной.

А что же происходит, если мутация затрагивает кодирующую область? Почему такие мутации могут распространяться в пределах клеток, но не во всей ткани? Дело в том, что такие мутации, скорее всего, приведут к нарушению работы митохондрий. Давайте представим, что мутация затрагивает цитохромоксидазу. Учитывая, что разные субъединицы дыхательных белков должны взаимодействовать с наноскопической точностью, дыхание, скорее всего, окажется нарушено, и в дыхательных цепях станут накапливаться электроны. Утечка свободных радикалов возрастет, а это послужит сигналом к синтезу новых компонентов дыхательной цепи. На этот раз, однако, образование новых комплексов не может скорректировать нарушения, потому что новые комплексы тоже будут работать неправильно (хотя если нарушение небольшое, не исключено, что они помогут). Что же произойдет дальше? Нет, не «катастрофа ошибок», которую предсказывала старая версия митохондриальной теории, а всплеск сигнальной активности. Дефектные митохондрии будут отчаянно сигнализировать о своих проблемах в ядро за счет особого пути обратной связи — «ретроградной регуляции», которая позволяет клетке скомпенсировать нарушения.

Ретроградная регуляция была впервые открыта у дрожжей. Ее название связано с тем, что нормальная цепь руководящих указаний (из ядра в остальную часть клетки) обращается вспять. При ретроградной регуляции митохондрии приказывают ядру изменить поведение. Они, а не ядро, определяют повестку дня. После открытия ретроградной регуляции у дрожжей похожие биохимические пути были найдены и у высших эукариот, включая людей. Конкретные сигналы, скорее всего, существенно отличаются, но во всех случаях они, по-видимому, направлены на исправление метаболической недостаточности. Ретроградная регуляция переводит производство энергии на анаэробный путь, например брожение, и в долгосрочной перспективе стимулирует увеличение числа митохондрий. Она также повышает сопротивляемость клетки стрессу, способствуя выживанию в трудные времена. Дрожжи, которые не зависят от митохондрий, на самом деле живут дольше, когда активирована ретроградная регуляция. Правда, учитывая нашу зависимость от митохондрий, маловероятно, что ретроградная регуляция столь же благотворна для людей. В нашем случае ее цель заключается в том, чтобы исправить нарушения работы митохондрий. Но, думаю, в некотором смысле она все же способствует долгой жизни, так как без нее мы бы явно жили

меньше.

Как ни парадоксально, клетка, по большому счету, может восполнить нехватку энергии только за счет образования новых митохондрий. А если митохондрии клетки дефектны, то попытки клетки решить проблему приведут к увеличению числа дефектных митохондрий, которые постепенно «захватят» клетку. На протяжении многих лет клетки могут преимущественно увеличивать число наименее поврежденных митохондрий. Периодичность обновления всех митохондрий в клетке составляет примерно несколько недель. Дефектные митохондрии либо делятся, если производство энергии нарушено лишь в мягкой форме, либо погибают, разбираются на части и перерабатываются. Таким образом, поврежденные митохондрии постоянно удаляются из клеток. За счет такой неустанной коррекции клетки могут продлевать себе жизнь почти бесконечно. Наши нейроны, например, обычно стареют вместе с нами. Они почти не заменяются новыми, но их ждет не внезапная гибель, а почти незаметное угасание. Однако прильнуть к источнику вечной юности невозможно. Самые серьезные митохондриальные мутации действительно удаляются из клеток, но сделать так, чтобы такие клетки работали как раньше, нельзя, разве что вообще обойтись без митохондрий (именно так яйцеклетки и, в некоторой степени, стволовые клетки взрослого организма обнуляют показания своих митохондриальных часов).

Чем больше клетка полагается на испорченные митохондрии, тем сильнее окисляется ее внутренняя среда. Когда я говорю, что среда «окисляется», я не имею в виду, что клетка теряет над ней контроль. Контроль сохраняется за счет изменений поведения, и в результате складывается новый статус-кво. Эти изменения не затрагивают большинство белков, липидов, углеводов и ДНК, что опять-таки противоречит предсказаниям «старой» митохондриальной теории, согласно которой окисление должно накапливаться. Большинство исследователей, пытавшихся найти свидетельства такого накапливающегося окисления, не обнаружили никаких серьезных различий между молодыми и старыми тканями в этом отношении. Однако изменения затрагивают спектр активных генов, и тут доказательств хоть отбавляй. Изменение этого спектра зависит от активности факторов транскрипции, а активность некоторых самых важных факторов транскрипции зависит от их окислительно-восстановительного состояния (то есть от того, окислились они или восстановились, потеряли электроны или приобрели их). Многие факторы транскрипции окисляются свободными радикалами и снова восстанавливаются специальными ферментами. Динамическое равновесие между этими двумя состояниями определяет их активность.

Чтобы проверить, не накопились ли в шахте ядовитые газы, туда спускают канарейку. Если она погибает, горнякам следует быть осторожными и не идти в шахту без маски противогаса. Здесь принцип примерно такой же. Факторы транскрипции, чувствительные к окислительно-восстановительному состоянию, — та же канарейка, судьба которой предупреждает клетку о надвигающейся опасности. Клетка тогда может совершить маневр уклонения. Сначала окисляется не клетка в целом (окисленная клетка — мертвая клетка), а «канарейки» — факторы транскрипции. Их окисление запускает изменения, необходимые для предотвращения дальнейшего окисления. Например, NRF-1 и NRF-2 («ядерные дыхательные факторы») — факторы транскрипции, которые координируют экспрессию генов, нужных для производства новых митохондрий. Оба эти фактора чувствительны к окислительно-восстановительному состоянию, которое диктует силу их связывания с ДНК. Если условия в клетке становятся более окисленными, то NRF-1 стимулирует образование новых митохондрий, чтобы баланс восстановился, и заодно на всякий случай индуцирует

экспрессию целой батареи других генов, которые, пока баланс не восстановится, защищают клетку от стресса. NRF-2, по-видимому, работает диаметрально противоположным образом: его активность повышается при «восстановительных» условиях и падает, когда клеточная среда окисляется.

Когда клетка «погружается» в более окисленное состояние, небольшая группа редокс-чувствительных факторов транскрипции смещает спектр активных ядерных генов. Смещение направлено от нормальных, «повседневных» генов к генам, предохраняющим клетку от стресса, включая некоторые медиаторы, которые призывают на помощь иммунные и воспалительные клетки. В книге «Кислород» я утверждал, что их активация помогает объяснить хроническое слабое воспаление, лежащее в основе таких заболеваний пожилого возраста, как артрит и атеросклероз. Конкретный спектр активных генов зависит от конкретной ткани, а также от степени стресса, но, в общем, в тканях устанавливается новое состояние «устойчивого равновесия», когда больше ресурсов направляется на самообновление и меньше — на повседневные задачи. Такой статус-кво может сохраняться десятилетиями. Возможно, человек замечает, что силы уже не те и что обычная простуда уже не проходит, как раньше, за неделю и т. д., но нельзя сказать, что он находится при смерти.

А происходит, в общем, вот что. Окисленные условия складываются в одной определенной митохондрии, это приводит к более активной транскрипции митохондриальных генов и образованию большего количества дыхательных комплексов. Если это решает проблему, то все прекрасно. Однако если проблему это не решает, то более окисленные условия складываются в клетке в целом, а это активирует факторы транскрипции, такие как NRF-1. Их активация смещает спектр активных ядерных генов, а это, в свою очередь, стимулирует образование дополнительных митохондрий и защищает клетку от стресса. Клетка снова стабильна, но этот новый статус-кво может быть менее устойчив к воспалению. Тем не менее основная часть клеток и тканей находится в не слишком окисленном состоянии, а поскольку размножаются преимущественно наименее поврежденные митохондрии, явных признаков митохондриальных мутаций и повреждения немного. Иными словами, роль свободных радикалов как сигнала тревоги объясняет, почему не происходит неконтрольного, катастрофического повреждения клеток, о котором говорила старая версия митохондриальной теории. Это, в свою очередь, объясняет, почему клетка не накапливает слишком много антиоксидантов. Их и не должно быть много, их должно быть ровно столько, сколько нужно для обеспечения чувствительности к изменениям окислительно-восстановительного состояния факторов транскрипции. Вот почему я сказал чуть выше, что биология не сводится к химии свободных радикалов. То, что кажется случайностью, чаще всего оказывается постоянно совершенствующейся адаптацией к скрытым метаболическим запросам клетки.

Но в конце концов митохондрии все же убивают нас. Как? Со временем в некоторых клетках заканчиваются нормальные митохондрии. Когда поступает очередной сигнал к образованию дополнительных митохондрий, таким клеткам ничего не остается, кроме как наращивать число дефектных митохондрий, и именно поэтому они со временем начинают доминировать в определенных клетках. Но почему же в любой отдельно взятый момент времени клеток с дефектными митохондриями так мало, даже в тканях пожилых людей? Потому что теперь вступают в действие сигналы нового уровня. После того как клетки довели себя до такого состояния, они уничтожаются вместе со своими испорченными митохондриями путем апоптоза. Вот почему мы не наблюдаем высокого уровня

митохондриальной мутации в стареющих тканях. Однако такое очищение обходится дорого. За него приходится расплачиваться постепенной утратой нормального функционирования тканей, старением и смертью.

Болезнь и смерть

Окончательная судьба клетки зависит от ее способности справляться с повседневными энергетическими задачами, а они зависят от метаболических потребностей ткани. Как и при митохондриальных заболеваниях, любое значительное нарушение работы митохондрий в активных клетках приведет к их быстрой гибели путем апоптоза. Что именно подает сигнал к апоптозу, не вполне понятно и опять же зависит от ткани, но, возможно, здесь играют роль два фактора — доля поврежденных митохондрий и уровни АТФ в клетке в целом. Конечно, эти факторы тесно связаны. Увеличение числа дефектных митохондрий неизбежно приводит к тому, что они не могут производить достаточно АТФ для удовлетворения потребностей клетки. В большинстве случаев, после того как концентрация АТФ падает ниже определенного порога, клетка неизбежно совершает апоптоз. Поскольку клетки с дефектными митохондриями самоуничтожаются, высокий уровень митохондриальных мутаций встречается редко, даже в тканях пожилых людей.

Судьба ткани и функционирование целых органов зависят от типов клеток, из которых они состоят. Если поврежденные клетки можно заменить (путем деления стволовых клеток, которые сохранили безупречные митохондрии), то гибель некоторых клеток путем апоптоза необязательно нарушает статус-кво. Однако если клетки, которым суждено умереть, незаменимы, как, например, нейроны или кардиомиоциты, то число рабочих клеток в ткани постепенно истощается, а оставшимся приходится выполнять двойную работу. Это, в свою очередь, подталкивает их к их собственному метаболическому порогу, и любые стрессовые факторы могут вызвать болезни. Иными словами, с возрастом подтолкнуть клетки в пропасть апоптоза могут разные случайные воздействия, как внешние (курение, инфекции, физиологические травмы, например сердечные приступы), так и внутренние (генетическая предрасположенность к болезням).

Представление о наличии связи между метаболическим порогом клеток и болезнями принципиально важно. Эта простая идея объясняет, каким образом митохондрии могут отвечать за весь диапазон дегенеративных заболеваний, хотя на первый взгляд не имеют к ним никакого отношения. Она позволяет понять, почему старческие заболевания у крыс начинаются через несколько лет, а у людей — через несколько десятков лет после рождения, а также почему птицы не стареют столь «патологически», как млекопитающие. Еще она позволяет понять, как можно излечить многие человеческие заболевания, причем не по отдельности, а одним махом. Короче говоря, она раскрывает секрет, как уподобиться эльфам.

В начале этой главы я перечислил слабые места «старой» митохондриальной теории старения. Теперь пришло время назвать еще одно: эта теория практически не позволяет увязать сам процесс старения с появлением возрастных заболеваний. Конечно, она постулирует гипотетическую взаимосвязь между образованием свободных радикалов и началом болезни, но в буквальном понимании из этого следует, что все старческие заболевания связаны со свободными радикалами. Это, очевидно, не так. Медицинские исследования показали, что старческие заболевания, как правило, представляют собой ужасающе сложный сплав генетических факторов и факторов окружающей среды, которые,

как правило, не связаны ни со свободными радикалами, ни с митохондриями (по крайней мере, напрямую). Сторонники митохондриальной теории годами пытаются найти специфическую связь между генами и свободными радикалами, но тщетно. Мутации в некоторых генах действительно связаны с их образованием, однако общим правилом это не является. Например, из ста с лишним генетических дефектов, вызывающих дегенерацию сетчатки, хоть как-то связаны со свободными радикалами меньше десяти.

Связь между старением и возрастными болезнями обосновали Алан Райт и его коллеги (Эдинбургский университет). Их блестящая статья была опубликована в журнале *Nature Genetics* в 2004 г. Лично я считаю, что это самая значительная работа последних лет, потому что в ней изложена новая, единая концепция старческих заболеваний. Рано или поздно она должна вытеснить общепринятую парадигму, которая, на мой взгляд, ошибочна и контрпродуктивна.

Господствующую в современных медицинских исследованиях парадигму можно назвать геноцентричной. Сначала исследователи локализуют ген, потом выясняют, что он делает и как работает, потом измышляют какой-нибудь фармакологический способ решения проблемы и, наконец, воплощают это фармакологическое решение в жизнь. Я считаю, что эта парадигма ошибочна, так как основана на неверных представлениях о старении, а именно, что старение всего лишь мусорное ведро для генетических мутаций «замедленного действия», каждая из которых имеет свои следствия, с которыми надо работать индивидуально. Если помните, чуть выше я уже критиковал эту гипотезу Холдейна и Медавара на том основании, что, согласно последним генетическим исследованиям, старение — гораздо более гибкий процесс. Увеличьте продолжительность жизни, и *все* старческие заболевания откладываются на соответствующий период, если не навсегда. Более сорока разных мутаций увеличивают продолжительность жизни у нематод, плодовых мушек и мышей, и все они отсрочивают наступление дегенеративных заболеваний в целом. Иными словами, болезни старости связаны с первичным процессом старения, а он довольно гибок. Поэтому лучший способ бороться со старческими болезнями — это сосредоточиться на самом процессе старения.

Райт и коллеги рассмотрели определенные генные мутации, повышающие риск определенных нейродегенеративных болезней. Они не стали ломать голову над тем, что эти гены делают, а задумались о том, что происходит, когда *одна и та же мутация* встречается у животных с разной продолжительностью жизни. Такое действительно бывает, причем нередко. Модели генетических заболеваний, основанные на животных, играют важную роль в медицинских исследованиях и широко изучаются. Поэтому Райту и его коллегам оставалось только собрать данные по животным, у которых одни и те же генетические мутации вызывают сходные нейродегенеративные заболевания. Они нашли десять мутаций, по которым было достаточно данных, у пяти видов с радикально отличающейся продолжительностью жизни — мыши, крысы, собаки, свиньи и люди. Эти десять мутаций вызывали разные заболевания, но одна и та же мутация всегда вызывала одну и ту же болезнь. Основное различие касалось времени наступления заболеваний. У мышей болезнь развивалась на первом-втором году жизни, а у людей развитие той же самой болезни откладывалось на очень значительное время.

Важно понимать, что эти десять мутаций являются наследуемыми генетическими мутациями *ядерной* ДНК. Ни одна из них не имела никакого прямого отношения ни к митохондриям, ни к образованию свободных радикалов. Райт и коллеги рассмотрели

мутации в гене *HD* при болезни Хантингтона, мутации в гене *SNC* при наследственной болезни Паркинсона и мутации в гене *APP* при наследственной болезни Альцгеймера, а также мутации некоторых других генов, которые вызывали дегенеративные заболевания сетчатки и приводили к слепоте. Фармацевтическая промышленность вкладывает миллиарды долларов в исследования, нацеленные на поиск средств лечения каждого из этих заболеваний, так как эффективное лекарство приносило бы миллиарды долларов дохода в год. На эти исследования направляется больше интеллектуальных усилий, чем на авиакосмическое приборостроение, но никакого серьезного клинического прорыва нет. Говоря о прорыве, я имею в виду способ излечить болезнь или хотя бы отсрочить появление симптомов на срок более нескольких месяцев или, в лучшем случае, нескольких лет. Как скромно прокомментировали положение вещей Райт и его коллеги, «найдется немного ситуаций, в которых скорость развития нейродегенеративных заболеваний можно было бы изменить настолько значительно, насколько значительны показанные нами различия между видами». Иными словами, в плане замедления развития этих заболеваний медицинское вмешательство несравнимо более убого, чем естественные процессы у разных видов.

Райт и его коллеги проследили связь между временем начала болезни и ее развитием от первого появления симптомов до тяжелого состояния у разных животных. Они обнаружили очень тесную корреляцию между развитием болезни и уровнем образования свободных радикалов в митохондриях. Иными словами, у видов с высоким уровнем образования свободных радикалов болезни рано начинаются и быстро прогрессируют, хотя прямой связи с образованием свободных радикалов нет. Напротив, у животных с низким уровнем утечки свободных радикалов заболевания наступают гораздо позже и прогрессируют медленнее. Эта взаимосвязь не случайна, слишком уж тесная тут корреляция. Начало болезни каким-то образом связано с физиологическими факторами, регулируемыми долгожительством. На генетические различия списать эту взаимосвязь нельзя, так как в каждом случае и генетические дефекты, и биохимические пути были одинаковы. Нельзя объяснить ее свободными радикалами вообще, так как большая часть мутаций не влияла на образование свободных радикалов. Наконец, эту связь нельзя было увязать с какими-либо другими аспектами уровня метаболизма, так как уровень метаболизма часто (например, что важно, у людей) не коррелирует с продолжительностью жизни.

Скорее всего, говорил Райт, эта корреляция связана с тем, что при всех этих дегенеративных заболеваниях клетки погибают путем апоптоза, а образование свободных радикалов влияет на его порог. Любой генетический дефект создает клеточный стресс, что может привести к апоптозу. Наступит он или нет, зависит от общей степени стресса и способности клеток продолжать выполнять возложенную на них метаболическую работу. Если клетка больше не соответствует высоким требованиям, она совершает апоптоз. А вероятность того, что клетка не справится, зависит от общего метаболического статуса клетки, настройка которого, как мы видели, происходит за счет утечки свободных радикалов из митохондрий. Скорость, с которой клетки активируют ретроградную регуляцию и наращивают число дефектных митохондрий (что приводит к дефициту АТФ), зависит от скорости утечки свободных радикалов. Виды с быстрой утечкой свободных радикалов стоят ближе к порогу и поэтому чаще теряют клетки путем апоптоза.

Конечно, это только корреляция. Причинность этой взаимосвязи пока не доказана. Тем не менее одно исследование, опубликованное в *Nature* в 2004 г., предполагает, что причинно-следственная связь все же существует. Это исследование принесло некоторым из старших

авторов, в том числе Говарду Джейкобсу и Нильсу Горану Ларссону (Каролинский институт, Стокгольм, Швеция), премию Декарта — престижную награду Евросоюза за исследования в области наук о жизни. Эти исследователи ввели мышам мутантную форму гена (такие мыши называются *нокин* (*knockin*) мышами, так как в их геноме добавлен функциональный ген, в то время как обычно какой-то ген в геноме выключают, и тогда это называется *нокаут* (*knockout*). В данном случае *нокинтен* кодировал так называемый редактирующий фермент. Этот фермент, как редактор, исправляет ошибки, вкравшиеся во время репликации ДНК. В этом исследовании, однако, мышам был введен ген, который кодирует дефектную версию этого фермента. После «вычитки» генетической последовательности этим ферментом в ней оставалось больше ошибок, чем обычно, как если бы над текстом потрудился горе-редактор. Ген, использованный в этом исследовании, кодировал редактирующий фермент, специализированный для работы в митохондриях, так что наделанные им ошибки в основном относились не к ядерной, а к митохондриальной ДНК. Введя мышам этого халтурщика, ученые пожали плоды его работы — обычный уровень ошибок митохондриальной ДНК повысился в несколько раз. Это позволило им сделать два загадочных открытия. Одно из них, которое попало в газетные заголовки, заключалось в том, что такие мыши меньше живут и раньше начинают страдать от таких возрастных проблем, как потеря веса и волосяного покрова, остеопороз и кифоз (искривление позвоночника), пониженная плодовитость и сердечная недостаточность. Однако, возможно, самый загадочный аспект этого исследования заключался в том, что число мутаций не увеличивалось с возрастом мышей. По мере того как мыши старели, число митохондриальных мутаций в их тканях оставалось относительно постоянным. Именно это происходит у людей: существенного роста числа мутаций с возрастом не наблюдается.

Хотя авторам не удалось выявить причину наблюдаемого явления, мне кажется, что любые клетки, которые не в состоянии работать из-за накопившихся мутаций, просто элиминируются путем апоптоза. Таким образом, создается впечатление, что митохондриальные мутации не накапливаются с возрастом. В целом это исследование подтверждает важность митохондриальных мутаций для старения, но не соответствует исходной версии митохондриальной теории старения, согласно которой митохондриальные мутации должны накапливаться и приводить к «катастрофе ошибок». Тем не менее эти открытия поддерживают более тонкую версию митохондриальной теории, которая говорит о том, что груз мутаций постоянно облегчается за счет сигналов от свободных радикалов и апоптоза.

Из этих рассуждений следует несколько важных выводов. Во-первых, создается впечатление, что митохондриальные мутации действительно обуславливают старение и болезни, даже если они не всегда заметны, так как погибают вместе с совершившей апоптоз клеткой. Во-вторых, гены, связанные с определенными заболеваниями, вносят свой вклад в общий уровень клеточного стресса, повышая вероятность гибели клетки путем апоптоза.

Как следует из работ Алана Райта, неважно, что кодирует ген или что затрагивает конкретная мутация. Если мы посмотрим на различия между видами, то выяснится, что время наступления и характер клеточной смерти практически не зависят от самого гена, а зависят от того, насколько близко клетка подошла к порогу апоптоза. Это означает, что бессмысленно пытаться повлиять на конкретные гены или мутации. Весь караван медицинских исследований следует в неверном направлении. В-третьих, исследовательские стратегии, направленные на блокирование апоптоза, тоже, скорее всего, ни к чему не

приведут, так как апоптоз является всего лишь удобным и бескровным способом избавиться от поврежденных клеток. Блокируя апоптоз, мы не решаем более глубокую проблему, а именно — неспособность клетки выполнять свою работу. Ей все равно суждена гибель, если не от апоптоза, то от некроза, а этот кровавый конец может только усугубить ситуацию. Наконец, и это крайне важно, дегенеративные старческие заболевания — *все!* — можно было бы существенно отдалить или даже искоренить, просто замедлив скорость утечки свободных радикалов из митохондрий. Если бы часть миллиардов долларов, идущих на поиск средств лечения отдельных старческих болезней, была бы направлена на поиски средств борьбы с утечкой свободных радикалов, мы, возможно, нашли бы способ излечить все старческие заболевания сразу. По самым скромным оценкам, это была бы величайшая революция в медицине после появления антибиотиков. Так возможно ли это?

18. Лекарство от старости

Старение и старческие заболевания связаны с утечкой свободных радикалов из митохондрий. К сожалению, а может быть к счастью, организм справляется с утечкой свободных радикалов из митохондрий куда более сложным путем, чем наивно полагала первая версия митохондриальной теории старения. Свободные радикалы не только несут смерть и разрушение. Они также играют жизненно важную роль, подстраивая дыхание к потребностям организма и передавая в ядро сигналы о проблемах с дыханием. Это возможно благодаря колебанию уровня утечки свободных радикалов из митохондрий. Высокий уровень утечки свидетельствует о низкой эффективности дыхания. Компенсаторные изменения активности митохондриальных генов в некоторой степени решают эту проблему. Однако если снижение эффективности необратимо и митохондриальные гены не могут вернуть контроль над дыханием, то свободные радикалы, выделяющиеся в большом количестве, окисляют мембранные липиды, а это приводит к исчезновению мембранного потенциала. Митохондрии без мембранного потенциала, по сути, мертвы, и клетка тут же утилизирует их. Поэтому избыток свободных радикалов способствует удалению поврежденных митохондрий. Менее поврежденные митохондрии начинают размножаться и занимают освободившееся место.

Без этого тонкого механизма саморегулирования не могли бы нормально функционировать ни митохондрии, ни клетки в целом. Митохондриальная ДНК накапливала бы мутации, и ситуация вышла бы из-под контроля («катастрофа ошибок»). Сигнальная роль свободных радикалов десятилетиями поддерживает дыхательную функцию долгоживущих клеток на почти оптимальном уровне. Испорченные митохондрии удаляются и заменяются свежими. В конце концов, однако, запас неповрежденных митохондрий иссякает (по крайней мере, в долгоживущих клетках), и клеткам приходится вводить в действие сигнальную систему нового уровня.

Если слишком много митохондрий одновременно теряют способность к нормальному дыханию, то общий уровень свободных радикалов в клетке поднимается, подавая в ядро сигнал об общей дыхательной несостоятельности клетки. Такие окисленные условия меняют картинку в калейдоскопе активных ядерных генов, и они пытаются скомпенсировать ситуацию. Этот процесс получил название ретроградной регуляции, потому что митохондрии и ядро как бы меняются местами: митохондрии начинают контролировать активность ядерных генов. Клетка входит в особое, стрессоустойчивое состояние и может пребывать в нем многие годы. Ее способности к производству энергии ограничены, но это ничего, если нагрузка не слишком велика. Однако любой сильный стресс может негативно сказаться на таких клетках или даже привести к отказу органа. Возможно, этот процесс вносит вклад в хроническое воспаление, свойственное многим старческим заболеваниям.

В стареющих органах наиболее поврежденные клетки удаляются благодаря сигнальной системе, основанной на действии свободных радикалов. Эта система связана с нарушением дыхательной функции. Когда уровень АТФ в клетке падает ниже определенного порогового значения, клетка совершает апоптоз и выбывает из строя. Таким образом усугубляется возрастное «усыхание» органов, но в то же время удаляются неправильно работающие клетки, так что остальные могут функционировать оптимально. Внезапного коллапса, экспоненциальной «катастрофы ошибок», которые были бы неизбежны, играют свободные

радикалы чисто разрушительную роль, не происходит. Кроме того, тихая клеточная смерть путем апоптоза как альтернатива кровавому некрозу снижает уровень воспаления в ткани, а значит, продлевает жизнь.

Итак, апоптоз совершают метаболически несостоятельные клетки. Это значит, что вероятность того, что клетка совершит апоптоз, отчасти зависит от метаболических запросов органа. Метаболически активные органы, например мозг, сердце и скелетные мышцы, будут активно терять клетки путем апоптоза. Точное время наступления клеточной смерти зависит от общего уровня стресса. Как мы видели в части 5 книги, настройка этого уровня — заслуга митохондрий, а одним из важных факторов, вовлеченных в процесс настройки, является накопление свободных радикалов. В результате долгоживущие животные поддаются возрастным заболеваниям ближе к концу жизни, а короткоживущие капитулируют быстрее. Общий уровень стресса в клетке может повыситься в связи с определенными наследственными или приобретенными генетическими мутациями или физиологическими травмами, такими как падения, сердечные приступы, болезни, курение и т. п. Из этого можно сделать крайне важный вывод: если митохондрии «настраивают» вклад всех генетических и внешних факторов в старческие заболевания, то теоретически должно быть возможно излечить или отсрочить все такие заболевания сразу. Справиться с ними по отдельности, как мы пытаемся сейчас, нельзя. Все, что нужно, — это снизить утечку свободных радикалов на протяжении жизни.

В этом и заключается проблема. На каждой стадии существования клетки физиология работы митохондрий и самой клетки *зависит* от сигналов, которые подают свободные радикалы. Попытки подавить образование свободных радикалов лошадиными дозами антиоксидантов могут только усугубить ситуацию (впрочем, не факт, что это вообще возможно). В книге «Кислород» я выдвинул идею о том, что организм невосприимчив к высоким дозам антиоксидантов (теория «двойного агента»). Мы удаляем лишние антиоксиданты из организма, потому что они теоретически могут нарушить чувствительную сигнальную систему, основанную на свободных радикалах. Возможно, я умаляю потенциальную пользу антиоксидантов (будем считать это реакцией на то, что обычно ее безбожно преувеличивают). Может быть, они на что-то и годятся, но, честно говоря, я сомневаюсь, что от них есть толк для чего бы то ни было, кроме корректировки погрешностей питания. Думаю, что если мы хотим сохранить здоровье и продлить жизнь, то нам надо преодолеть притягательную силу антиоксидантов и заново обдумать проблему.

Что еще можно было бы сделать? Скорость утечки свободных радикалов у птиц ниже, чем у млекопитающих. Поняв, чем птицы отличаются от млекопитающих, мы, возможно, поймем, как можно излечить старение и сопутствующие ему заболевания. Можем ли мы стареть, как птицы? Это зависит от того, как это у них происходит.

Согласно новаторской работе Густаво Барха, утечка свободных радикалов в основном наблюдается в комплексе I дыхательных цепей. Поставив серию технически хитрых, но концептуально простых экспериментов с использованием ингибиторов дыхательных цепей, Барха и его коллеги нашли ту единственную субъединицу комплекса I, в которой происходит утечка (всего в комплексе I сорок с лишним субъединиц). Другие методы подтвердили этот результат. Пространственное расположение комплекса таково, что свободные радикалы выходят прямо во внутренний матрикс митохондрии, то есть оказываются в непосредственной близости от митохондриальной ДНК. Понятно, что попытки предотвратить утечку должны быть прицельно направлены на этот комплекс. Неудивительно,

что антиоксидантная терапия не работает! Кроме того, что антиоксиданты могут спутать сигнальной системе все карты, их практически невозможно доставить в такое маленькое пространство в достаточно высоких концентрациях. В конце концов, в одной митохондрии находятся десятки тысяч комплексов, а в каждой клетке обычно есть сотни митохондрий. А клеток в человеческом теле порядка 50 триллионов. К счастью, как подсказывают нам птицы, так делать и не надо; уровни антиоксидантов у птиц довольно низкие. Как же они снижают утечку свободных радикалов?

Точного ответа пока нет, но есть несколько вариантов. Возможно, птицы отчасти используют их все. Один вариант заключается в том, что различия прописаны в последовательностях небольшого числа митохондриальных генов. Лучшее доказательство такой возможности, как ни забавно, было получено в исследованиях митохондриальной ДНК человека. В 1998 г. Масаши Танака и его научная группа опубликовали в журнале «Ланцет» данные о том, что почти две трети японских долгожителей имеют одну и ту же вариацию митохондриального гена — точечное изменение кодирующей последовательности одной из субъединиц комплекса I. Распространенность этой мутации в популяции в целом составляет около 45 процентов. Иными словами, если у вас есть это изменение, то у вас есть на 50 процентов больше шансов дожить до ста лет. Этим преимущества не ограничиваются. У вас также *вполовину* меньше шансов оказаться в больнице во второй половине жизни: вероятность *всех* возрастных болезней резко снижается. Танака и коллеги показали, что это изменение приводит к небольшому снижению скорости утечки свободных радикалов. В каждый конкретный момент это дает лишь небольшое преимущество, но они незаметно накапливаются на протяжении всей жизни и наконец складываются в один большой плюс. Это именно то доказательство, которое требовалось для подтверждения теории о том, что все возрастные заболевания могут быть связаны с одним простым механизмом. С другой стороны, тут есть и минусы. Эта мутация практически не встречается за пределами Японии, и хотя ее распространенность в этой стране помогает объяснить исключительное количество японцев-долгожителей, всем остальным от нее мало проку. Это открытие, естественно, положило начало охоте на гены долгожительства по всему миру, и вроде бы нашлось еще несколько митохондриальных мутаций с похожим эффектом. Тем не менее проблема заключается в том, что, даже если мы знаем, какой ген и как надо изменить, проделать это на практике означает прибегнуть к генетической модификации человека. Учитывая огромные потенциальные преимущества, это, возможно, стоило бы того... но тут мы входим в этически мутные воды выбора признаков человеческого эмбриона. Поэтому, если общество не сделает поворот на 180° в своем отношении к генетической модификации, нам останется ограничиться замечанием о том, что все это представляет исключительный научный интерес.

Но генетическая модификация — не единственная опция. Возможно, птицы снижают уровень утечки свободных радикалов за счет разобщения дыхательных цепей. Напомню, что при разобщении нарушается взаимосвязь между потоком электронов и производством АТФ, и образующаяся при дыхании энергия рассеивается в виде тепла. Так, разобщение велосипедной цепи нарушает связь между нажатием на педали и движением вперед, велосипедист потеет, но никуда не движется. Огромное преимущество разобщения дыхательной цепи заключается в том, что электроны продолжают течь по цепи (велосипедист по-прежнему жмет на педали), а это, в свою очередь, снижает утечку свободных радикалов. (Разобщение цепи велосипеда тоже можно использовать — для

сжигания лишней энергии, — правда, это будет уже не велосипед, а тренажер.) Поскольку высокий уровень утечки свободных радикалов связан и со старением, и с болезнями, а разобшение снижает этот уровень, то оно, наверное, может увеличить продолжительность жизни. Дыхание можно разобщить лишь отчасти (переключить скорость на велосипеде), так что некоторое количество АТФ будет по-прежнему синтезироваться, но часть энергии будет рассеиваться в виде тепла (когда мы катимся на велосипеде под горку, мы можем по-прежнему крутить педали, но цепь при этом задействована не будет). Мораль такова: обеспечивая постоянный поток электронов по дыхательной цепи, разобшение ограничивает утечку свободных радикалов.

В части 4 мы отметили, что мышцы с разобщенным дыханием имеют более высокий уровень метаболизма и живут дольше, чем их нормальные сородичи. Кроме того, в части 6 мы говорили о том, что разная восприимчивость африканцев и эскимосов к болезням может быть связана с различиями в разобщении. Если продолжать в том же духе, то можно допустить, что уровень разобщения у птиц выше, чем у млекопитающих похожего размера, и что это может объяснить, почему они дольше живут. При разобщении производится тепло, так что если уровень разобщения у птиц и правда выше, они должны производить больше тепла, чем млекопитающие. И действительно, птицы поддерживают температуру тела на более высоком уровне, чем млекопитающие, примерно 39 °С, а не 37 °С. Это может быть следствием повышенной теплопродукции, связанной с разобщением. Однако на практике, как показывают измерения, это не так. Разобщение дыхательных цепей у птиц и млекопитающих организовано сходным образом, поэтому температурные различия, надо полагать, связаны с различиями в теплоотдаче и теплоизоляции. Видимо, перья лучше, чем меховая шубка.

Тем не менее это вовсе не ставит крест на идее, что разобщение может нам помочь. Благодаря ему можно было бы в принципе не только снизить утечку свободных радикалов и тем самым продлить жизнь, но и сжигать больше калорий и эффективно худеть. Можно было бы одним махом справиться и со всеми старческими заболеваниями, и с ожирением! Увы, имеющийся опыт применения средств от ожирения довольно печален. Пробовали, например, использовать разобщитель динитрофенол, но он оказался токсичным, по крайней мере в использовавшихся высоких дозах. Еще один разобщитель — это популярный клубный наркотик экстази. Он хорошо иллюстрирует потенциальные опасности: поскольку при разобщении образуется тепло, любители повеселиться под кайфом танцуют, посасывая воду из пристегнутой к спине бутылки. Некоторые, кстати, все равно умирают от перегрева. Понятно, что тут нужен более деликатный подход. Забавно, что аспирин тоже слегка разобщает дыхание. Интересно, не с этим ли связаны некоторые из его загадочных полезных качеств?

Исследование Барха предполагает, что меньшая утечка свободных радикалов из комплекса I у птиц связана со снижением его восстановленного состояния. Вспомним, что молекула называется восстановленной, когда получает электроны, и окисленной, когда теряет их. Соответственно, низкое восстановленное состояние означает, что у птиц в любой конкретный момент времени через комплекс I проходит относительно мало электронов. Мы видели, что каждая митохондрия содержит десятки тысяч дыхательных цепей, и в каждой цепи есть свой собственный «подтекающий» комплекс I.

В низком восстановленном состоянии лишь немногие имеют дыхательный электрон, а в остальных — хоть шаром покати. Если вокруг относительно мало электронов, то они с

меньшей вероятностью покидают цепи и образуют свободные радикалы. Барха утверждает, что похожий механизм лежит в основе ограничения калорий — единственного надежного метода увеличения продолжительности жизни у млекопитающих на данный момент. В этом случае тоже снижается восстановленное состояние, хотя потребление кислорода практически не меняется. Более того, эти рассуждения объясняют уже упоминавшийся «спортивный парадокс» — тот факт, что спортсмены потребляют больше кислорода, чем обычные люди, а стареют с той же скоростью. Физические нагрузки ускоряют поток электронов, а это снижает восстановленное состояние комплекса I. Электроны быстрее покидают его, что снижает реактивность комплекса. Поэтому регулярные физические нагрузки необязательно повышают скорость утечки свободных радикалов, у спортсменов в хорошей форме они могут даже понижать ее.

Общее во всех этих случаях одно — низкое восстановленное состояние. Это можно сравнить с полупустым шкафом или, скажем, с резервом мощности предприятия. Однако резерв мощности у птиц отличается от резерва мощности при физических упражнениях или при разобщении дыхания и производства АТФ. В последних двух случаях утечка свободных радикалов ограничена, потому что электроны текут по цепи. Когда они покидают один комплекс, он освобождается и готов принять следующий электрон; можно сказать, что освобождается некоторый резерв мощности. В результате менее вероятно, что электроны будут утекать с образованием свободных радикалов. У птиц, однако, в отличие от млекопитающих с эквивалентным уровнем метаболизма и степенью разобщения, высокий резерв мощности поддерживается в состоянии покоя. Иными словами, при прочих равных условиях у птиц больше резерв мощности и поэтому ниже утечка свободных радикалов. А поскольку утечка ниже, они дольше живут.

Если Барха прав (некоторые исследователи не согласны с его интерпретацией), то резерв мощности — это ключ к долгой жизни. Как же, а вернее, почему, птицы поддерживают его? Давайте представим себе фабрику, на которой постоянно меняется объем работы. Поэтому руководство разработало две возможные стратегии (не сомневаюсь, что стратегий было разработано много, но давайте рассмотрим две). Первая стратегия заключается в том, чтобы нанять мало рабочих, а когда поступает большой заказ, заставлять их работать интенсивнее. Вторая стратегия — нанять много рабочих. Тогда они легко справятся с самой большой нагрузкой, но будут бездельничать большую часть года. Теперь подумаем, как эти варианты сказываются на моральном состоянии рабочего коллектива. Предположим, что, когда рабочих заставляют работать сверхурочно, они начинают возмущаться и, чтобы насолить хозяевам, намеренно портят оборудование. Но предположим также, что они не злопамятны и, пропустив пару-тройку кружек пива, успокаиваются. Хитроумные менеджеры решают, что лучше смириться с эпизодическими поломками, но сэкономить на рабочей силе. А каково будет моральное состояние рабочих, если их на фабрике много? Они без труда справляются с любым объемом работы и довольны жизнью. Правда, им часто приходится бездельничать, так что некоторые могут заскучать. Скорее всего, никуда они не денутся (хорошая работа на дороге не валяется), но тем не менее есть некоторый риск того, что некоторые все же решат попытаться счастья в другом месте и уволятся именно тогда, когда они нужны больше всего.

При чем здесь птицы и дыхательные цепи? Птицы выбрали вторую стратегию. Менеджеры ценят оборудование и хотят любыми средствами избежать его порчи и поэтому решили не экономить на зарплате. Более того, они оптимистично решили, что найдут

большой заказ и рабочим не придется скучать. С биологической точки зрения это означает следующее. Птицы имеют много митохондрий, а в каждой митохондрии много дыхательных цепей. Они наняли много рабочих и существенную часть времени имеют большой резерв мощности. С молекулярной точки зрения восстановленное состояние комплекса I низкое: электроны, поступающие в дыхательные цепи, имеют в своем распоряжении достаточно места. Напротив, млекопитающие выбрали экономную стратегию и наняли мало рабочих. Это означает, что они поддерживают настолько низкое число митохондрий и дыхательных цепей, насколько это возможно, чтобы кое-как сводить концы с концами. Даже когда нагрузка невелика, электроны упакованы довольно плотно, и свободные радикалы повреждают клетку (недовольные рабочие ломают оборудование). Учитывая растущий уровень повреждений, закрытие фабрики — это вопрос времени, и только.

Кстати, стоит отметить, что недовольство рабочих и ущерб для оборудования зависят от того, какую часть времени им приходится работать не покладая рук. Это зависит от их рабочей нагрузки, то есть от уровня метаболизма. Животные с высоким уровнем метаболизма в состоянии покоя, например крысы, имеют более высокую нагрузку и меньший резерв мощности, чем млекопитающие с низким уровнем метаболизма, например слоны. Поэтому у них выше утечка свободных радикалов (рабочие бунтуют большую часть времени), а расплачиваться за это приходится быстрым накоплением повреждений, старением и смертью. То же самое относится к птицам, только резерв мощности у них в принципе выше, чем у млекопитающих сходного размера. Мелкие птицы живут дольше, чем мелкие млекопитающие, но меньше, чем большие птицы.

Сравнение с взбунтовавшимся пролетариатом также помогает объяснить преимущества метода ограничения калорий, а также многих «генов долгожительства» у нематод и плодовых мушек. В этих случаях изменения не влияют на число рабочих, но могут сократить нагрузку (уровень метаболизма снижается, резерв мощности повышается) или задобрить рабочих и уговорить их не бунтовать, несмотря на сохранение того же объема работы (резерв мощности не меняется). Это похоже на действие религии, которую Маркс называл опиумом для народа. Продолжая аналогию, руководство фабрики решило утихомирить смутьянов, предложив им бесплатный опиум. За опиум, конечно, тоже приходится платить. В биологическом плане за гены долгожительства обычно приходится расплачиваться снижением плодовитости, хотя изменение характера использования ресурсов позволяет сохранять прежний уровень метаболизма.

Птицы имеют большой резерв мощности, ничем за него не расплачиваясь. Как им это удается? Думаю, дело в том, что активный полет требует такой аэробной выносливости, которая и не снилась даже самым «спортивным» млекопитающим. Птицам нужно больше митохондрий и больше дыхательных цепей просто для того, чтобы подняться в воздух. Теряя их, они теряют способность к полету или, по крайней мере, к искусному полету. Администрация решила, что нормальная работа фабрики возможна *только* при условии достаточного числа рабочих. Фактически у них нет выбора, они не могут никого сократить, даже когда работы мало. Поэтому, когда птицы отдыхают, уровень их метаболизма тоже «отдыхает» и резерв мощности огромен. На практике это означает, что комплекс I восстановлен в меньшей степени. То же самое происходит у летучих мышей. Им тоже нужно поддерживать высокую аэробную выносливость для активного полета.

Если все это кажется вам отвлеченными умствованиями, то могу сообщить, что сердечные и летательные мышцы птиц и летучих мышей действительно содержат больше

митохондрий, чем мышцы нелетающих млекопитающих, а плотность дыхательных цепей в них выше. Но что насчет других органов? В конце концов именно органы, а не летательные мышцы вносят наибольший вклад в уровень метаболизма в состоянии покоя, как мы видели в четвертой части книги. О числе митохондрий в органах птиц и летучих мышей известно на удивление мало, но вполне возможно, что они действительно содержат больше митохондрий, чем нелетающие млекопитающие. Вся физиология птиц и летучих мышей настроена на максимальную аэробную производительность. Приведу лишь один пример: число переносчиков глюкозы в кишечнике колибри гораздо выше, чем у млекопитающих, потому что им нужно очень быстро поглощать глюкозу, чтобы обеспечивать энергоемкий полет. Работу дополнительных переносчиков обеспечивают дополнительные митохондрии. Таким образом, аэробная выносливость органов, на первый взгляд не связанных с полетом, возможно, тоже высока, во всяком случае, гораздо выше, чем нужно для удовлетворения невысоких запросов метаболизма в состоянии покоя.

Обычно говорят, что птицы и летучие мыши живут долго, потому что полет позволяет им спастись от хищников. Не сомневаюсь, что в этом есть доля правды, хотя многие мелкие птахи имеют довольно большую продолжительность жизни, но в природных условиях часто гибнут раньше срока. Я же только что предложил ответ, непосредственно связанный с высокими энергетическими требованиями, которые накладывает полет. Чтобы скомпенсировать затраты, плотность митохондрий должна быть высокой не только в летательных мышцах и сердце, но и в других органах. Гипотеза аэробной выносливости связывает с подобной же компенсацией происхождение теплокровности (см. часть 4), но в данном случае компенсация более значительна, так как максимальные аэробные требования активного полета выше, чем при беге, даже очень быстром. Выше плотность митохондрий — выше и резервная мощность в состоянии покоя, а это снижает восстановленное состояние комплекса I. Неизбежное следствие — меньшая утечка свободных радикалов, ведущая к увеличению продолжительности жизни.

А что же происходит у млекопитающих (кроме летучих мышей)? Почему они не могут поддерживать высокий резерв мощности, просто увеличив число митохондрий? Возможно, дело в том, что большинство млекопитающих ничего не выиграет от повышения плотности митохондрий и увеличения аэробной силы. Лучший способ спастись от хищника — юркнуть в ближайшую норку. Что не используется, то быстро теряется, такова природа вещей. Крысы, например, избавляются от лишних митохондрий как от затратного груза, но тут же снова сталкиваются с проблемой малого числа дыхательных комплексов и более восстановленного состояния комплекса I. Утечка свободных радикалов у них выше, они быстро живут и умирают молодыми. Или все же нет?

Может быть, крысы и не выиграют с точки зрения аэробной выносливости от увеличения числа митохондрий, но такое увеличение все же дает одно преимущество. Крыса, накопившая больше митохондрий, будет иметь большую резервную мощность, а значит, проживет дольше. Утечка свободных радикалов снизится, не нужно будет производить столько антиоксидантов, а значит, за это не нужно будет расплачиваться тем, о чем говорит теория одноразовой сомы (см. «Вниз по материнской линии»). На самом деле, крысы в такой отличной форме — куча митохондрий, высокая аэробная выносливость — должны быть весьма импозантными существами, сексуально привлекательными для других крыс. Высокая биологическая приспособленность дает преимущество в борьбе за полового партнера, а связь высокой продолжительности жизни с высокой биологической приспособленностью

означает, что гены долгожительства должны распространяться. Тем не менее ничего подобного не происходит. Крысы остаются крысами и умирают молодыми. Значит, есть что-то еще? Думаю, есть, и это «что-то» принципиально важно для нас с вами, потому что, если нам вдруг захочется ввести себе парочку генов, которые обеспечивают сексуальную привлекательность в сочетании с долголетием, мы должны знать, какова будет плата.

Проблема заключается вот в чем: низкий уровень утечки свободных радикалов означает, что для поддержания эффективности дыхания требуется более чувствительная система обнаружения свободных радикалов. В конце концов именно поэтому мы вообще сохранили какие-то гены в митохондриях (см. «Баланс между потерей и приобретением генов у бактерий»). Необходимость обзаведения более тонкой системой объясняет, почему крысы не ограничивают утечку свободных радикалов. Двойные затраты — на чувствительную систему обнаружения и на поддержание большого резерва мощности — это слишком много для крыс. В случае птиц, однако, высокие эволюционные затраты на создание более чувствительной системы обнаружения уравниваются высоким селективным преимуществом улучшенного полета. Полет требует больших затрат, но приносит высокие дивиденды, поэтому птицам действительно выгодно иметь более высокую плотность митохондрий во всех их тканях, а значит, и большой резерв мощности в состоянии покоя. Они выигрывают от сохранения многочисленных рабочих и даже вкладывают часть доходов в новейшее оборудование. Большой резерв мощности означает низкую утечку свободных радикалов в состоянии покоя и большую продолжительность жизни, но *требует* более чувствительной системы обнаружения. В данном случае, однако, преимущества полета перевешивают затраты с точки зрения выживания и размножения.

Значит, чтобы жить дольше и избавиться от старческих заболеваний, мы должны обзавестись большим числом митохондрий, а также, возможно, более тонкой системой обнаружения свободных радикалов. Это может оказаться весьма непросто, и врачам-исследователям придется изрядно попотеть. Однако *уже сейчас* люди живут в несколько раз дольше других млекопитающих сходного размера. Если моя логика верна, то мы имеем больше митохондрий, чем млекопитающие с эквивалентным уровнем метаболизма в состоянии покоя, а также большой резерв мощности и более чувствительную систему обнаружения свободных радикалов. В нашем собственном случае усложнение, возможно, произошло по иным причинам, чем у птиц. Дело было не в аэробной выносливости, а в том, что долгожительство само по себе выгодно для социальной сплоченности родственных групп. Старейшины передавали соплеменникам знания и опыт, что давало племени конкурентное преимущество, а еще они, мудрые и много повидавшие, возможно, были привлекательны для женщин... Так ли это было? Не знаю, но это интересная гипотеза, и ее легко проверить. Нужно только измерить плотность митохондрий в органах млекопитающих с примерно одинаковым уровнем метаболизма и, что чуть более сложно, протестировать чувствительность сигнальной системы, основанной на свободных радикалах.

Есть волнующие указания на то, что таким образом можно продлить жизнь. Чуть выше, в главе 17, я уже упоминал, что одно точечное изменение контрольного участка митохондриальной ДНК встречается у долгожителей в пять раз чаще, чем в популяции в целом. Видимо, эта мутация стимулирует производство чуть большего количества митохондрий в ответ на стандартный сигнал. Если в клетку поступает команда «*Митохондрии, делитесь!*», то у носителей этой мутации образуется, скажем, 110 новых митохондрий, а у обычных людей — только 100. Такие люди чем-то похожи на птиц: у них

выше резерв мощности в состоянии покоя. В принципе, подобного эффекта можно добиться и фармакологическими средствами, без модификации генов, а просто за счет небольшого усиления каждого сигнала к делению митохондрий, скажем, на 10 %. В обоих случаях дополнительный резерв поможет снизить нагрузку в расчете на одну митохондрию. Восстановленное состояние комплексов резко снизится, утечка свободных радикалов уменьшится. Если мы научимся распознавать их достаточно тонко (это непросто, но, надо полагать, долгожители как-то научились это делать), то сможем жить дольше, сохраняя здоровье и бодрость до самого конца наших дней.

В свое время я провел немало времени в лаборатории, ломая голову над проблемой консервации предназначенных для пересадки почек. Дело в том, что после удаления органа тут же начинают отчаянно тикать часы. Почка становится непригодной для трансплантации примерно через два дня, а «срок хранения» сердца, легких и печени составляет не более суток. Проблему обостряет постоянный страх, что после трансплантации произойдет отторжение и все усилия пойдут насмарку. Чтобы этого не произошло, жизненно важно, в буквальном смысле этого выражения, чтобы иммунный профиль донора органа соответствовал иммунному профилю реципиента. Это значит, что органы для пересадки часто приходится транспортировать на сотни километров, чтобы они попали подходящему реципиенту. Учитывая постоянную нехватку органов, любая упущенная возможность — это преступление. Прогресс в консервации органов дал бы больше драгоценного времени на поиски подходящего реципиента, организацию перевозки и мобилизацию команды оперирующих врачей. С другой стороны, если бы мы точно знали, когда именно орган становится непригоден, то, возможно, мы могли бы использовать органы, которые сейчас считаются безнадежно поврежденными, например органы доноров с небыющим сердцем.

Глядя на законсервированный орган, практически невозможно сказать, будет ли он работать после трансплантации, даже если сделать биопсию и исследовать его ткань под микроскопом. После удаления органа из него выкачивают кровь, заполняют его специальным раствором и хранят на льду. Все выглядит хорошо, но внешность обманчива. Нормальный на вид орган может отказать через некоторое время после пересадки. Как ни парадоксально, считается, что повреждение связано с возвращением кислорода. Период консервации подготавливает орган к катастрофической потере работоспособности после трансплантации, что связано с утечкой свободных радикалов из дыхательных цепей митохондрий.

Как-то раз я находился в операционной во время операции по пересадки почки. Моей задачей было разместить на почке специальные зонды, которые, как мы надеялись, позволят понять, что происходит внутри, не прибегая к физическому взятию образцов ткани. Мы использовали очень хитроумный прибор — спектрометр ближней инфракрасной области. Направляя на ткань пучок инфракрасных лучей, мы измеряли, какая часть излучения пройдет насквозь. Применяв к этим данным сложный алгоритм, можно вычислить, сколько радиации поглощается или отражается в ткани. Крайне важно правильно подобрать длину волны, так как разные молекулы поглощают в разных спектрах. Нас интересовали гем-содержащие белки, такие как гемоглобин или цитохромоксидаза (окончательный фермент дыхательных цепей митохондрий). Этот метод позволяет оценить не только концентрацию обеих форм гемоглобина (окси- и дезоксигемоглобина), но и окислительно-восстановительное состояние цитохромоксидазы. Иными словами, он позволяет понять, какая часть молекул цитохрома находится в окисленном, а какая — в восстановленном состоянии, то есть какую часть молекул занимают в данный момент дыхательные электроны. Мы использовали этот метод параллельно с другой разновидностью спектроскопии, позволяющей оценить окислительно-восстановительное состояние NADH — соединения, которое поставляет электроны в дыхательные цепи. Мы надеялись, что совместное использование этих двух методов позволит нам получить представление о работе

дыхательной цепи в режиме реального времени без физического вмешательства в почку, что, как вы понимаете, является огромным преимуществом во время сложной операции.

Все это может показаться весьма запутанным, но настоящий кошмар начинается, когда приступаешь к интерпретации полученных данных. Гемоглобина в ткани очень много, а цитохромоксидазы крайне мало. Хуже того, длины волн инфракрасных лучей, которые поглощают разные гем-содержащие белки, перекрываются, и сказать, с каким именно соединением мы имеем дело, бывает очень трудно. Даже у прибора заходит ум за разум: он показывает изменение окислительно-восстановительного состояния цитохромоксидазы, когда на самом деле, судя по всему, происходит изменение уровня гемоглобина. Мы почти отчаялись получить при помощи нашего приспособления хоть какую-то полезную информацию. От измерения уровней NADH тоже было мало толку. Как правило, прибор показывал большое количество NADH до пересадки, а после пересадки пик концентрации исчезал без следа. В науке такое происходит сплошь и рядом: на бумаге все выглядит оптимистично, а реальность просто не поддается интерпретации.

И тут на меня нашло озарение. Именно в тот момент я впервые почувствовал, что миром правят митохондрии. Произошло это случайно. Дело в том, что одним из анестетиков при операции был пентобарбитон натрия. Его концентрация в крови колебалась, и иногда изменения его концентрации соответствовало изменениям показаний наших приборов. Повышение уровня пентобарбитона натрия не влияло на изменение уровней оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, но влияло на динамику дыхательной цепи. Снова регистрировался некоторый пик NADH (он становился более восстановленным), а цитохромоксидаза становилась более окисленной. Нам показалось, что мы наконец-то зарегистрировали не обычные досадные помехи, а что-то стоящее. Что же происходило в это время?

Оказалось, что пентобарбитон натрия является ингибитором комплекса I дыхательной цепи. С повышением уровня его содержания в крови он частично блокировал проход электронов по дыхательным цепям. Первые этапы дыхательных цепей, включая NADH, становились более восстановленными, а последующие этапы, в том числе цитохромоксидаза, передавали электроны кислороду и становились более окисленными. Но почему такая четкая зависимость наблюдалась не каждый раз? Это, как мы скоро поняли, зависело от качества органа. Если орган был свежим и работал нормально, мы легко регистрировали флюктуации, а если он был серьезно поврежден, отследить их было практически невозможно. Тогда приборы показывали обычное бесследное исчезновение всех пиков. Единственное объяснение, которое тут можно было предложить, заключалось в том, что такие митохондрии протекают, как решето. Практически все немногие электроны, поступавшие в цепи, не доходили до конца, а рассеивались в виде свободных радикалов.

Без тщательного биохимического анализа тканей мы не могли точно сказать, что именно происходит в этих митохондриях. Однако было очевидно, что поврежденные органы теряют контроль над митохондриями через несколько минут после трансплантации. Мы были абсолютно бессильны предотвратить этот процесс. Пытаясь улучшить работу митохондрий, мы пробовали самые разнообразные антиоксиданты, но безрезультатно. Очевидный лишь недели спустя исход операции по пересадке почки зависел от работы митохондрий в первые несколько минут после пересадки. Если в самом начале митохондрии давали сбой, почка погибала, а если в них еще тлела жизнь, у почки были хорошие шансы прижиться. Я понял, что митохондрии правят жизнью и смертью почки и повлиять на них крайне трудно.

С тех пор, имея дело с самыми разными областями исследований, я понял, что динамика дыхательной цепи, которую я пытался измерить много лет назад, является важнейшей эволюционной силой, определяющей не только приживаемость почек, но и всю траекторию жизни. В самом сердце этой силы лежит простая взаимосвязь, которая, возможно, возникла одновременно с самой жизнью. Это зависимость практически всех клеток от своеобразного энергетического заряда, который Питер Митчелл назвал хемиосмотической, или протон-движущей силой. Именно об этой силе мы говорили в этой книге, обсуждая ее разные аспекты в разных главах. На последних страницах этой книги я попробую связать это все воедино, чтобы показать, как несколько простых правил направили ход эволюции от происхождения жизни до зарождения сложных клеток и многоклеточных особей, возникновения полового процесса, двух полов, старения и смерти.

Хемиосмотическая сила — фундаментальное свойство жизни. Возможно, она древнее, чем ДНК, РНК и белки. Первые хемиосмотические «клетки» могли образовываться из микроскопических пузырьков железо-серных минералов, которые сливались в зоне смешивания жидкостей, просачивающихся из земных глубин, с водой древнего океана. Такие минеральные «клетки» имели ряд общих черт с живыми клетками. Для их образования не нужно было никаких сложных эволюционных новшеств, а требовалась всего лишь окисляющая энергия солнца. Хемиосмотические «клетки» проводили электроны через поверхность, а поток электронов закачивал протоны через мембрану с образованием электрического заряда — силового поля клетки. И по сей день все формы жизни от бактерий до людей производят энергию путем трансмембранной закачки протонов. Энергия образовавшегося градиента направляется на такие задачи, как движение, производство АТФ, теплопродукция и поглощение молекул. Отдельные исключения только подтверждают это правило.

В современных клетках электроны переносятся специализированными белками дыхательных цепей, которые используют поток электронов для закачки протонов через мембрану. Источником электронов служит пища. Проходя по дыхательным цепям, они взаимодействуют с кислородом или другими молекулами, которые служат той же цели. Все организмы должны контролировать поток электронов по дыхательным цепям. Если поток слишком быстрый, энергия растрачивается без толку, а слишком медленный поток не позволяет удовлетворить энергетические запросы клетки. Дыхательные цепи ведут себя как трубы с мелкими трещинками: если вода течет свободно, все нормально, но любой засор, как в начале, так и где-то в середине, приводит к протечке. Утечка электронов из засорившихся дыхательных цепей приводит к образованию свободных радикалов. Есть лишь несколько возможных причин блокировки потока электронов и лишь несколько способов восстановить этот поток. Тем не менее баланс между производством энергии, с одной стороны, и образованием свободных радикалов — с другой (именно с этой проблемой я столкнулся при исследовании почки), определил ряд важнейших, хотя и не очевидных биологических законов.

Во-первых, причиной блокирования потока электронов может быть какой-то дефект, нарушающий физическую целостность дыхательных цепей. Они состоят из многих белковых субъединиц, образующих большие функциональные комплексы. В эукариотических клетках большую часть субъединиц кодируют ядерные гены, а гены в митохондриях кодируют лишь несколько субъединиц. Сохранение митохондриальных генов — это парадокс. Есть много веских причин перенести их в ядро, однако нет ни одного вида, у которого это процесс

дошел бы до конца. Скорее всего, сохранение митохондриальных генов связано с селективным преимуществом, которое, по-видимому, имеет отношение к производству энергии. Так, например, недостаточное число комплексов во второй части дыхательных цепей блокировало бы поток электронов, приводя к обратному току электронов в первой части цепи и утечке свободных радикалов. В принципе митохондрии могут распознать утечку свободных радикалов и исправить проблему, просигналив генам скомпенсировать нехватку, то есть производить больше комплексов для второй части цепей.

Итог зависит от локализации генов. Если они находятся в ядре, клетка не может понять, каким митохондриям нужны новые комплексы, а каким не нужны. Ядерные гены причисляли бы все митохондрии под одну гребенку, и клетка потеряла бы контроль над производством энергии, а это очень плохо. Контролировать производство энергии во многих митохондриях одновременно можно, только если в каждой из них сохранился маленький контингент генов, кодирующих основные белковые субъединицы дыхательных цепей. Дополнительные субъединицы, кодируемые в ядре, размещаются вокруг основных митохондриальных субъединиц, которые служат им маяками и точками для сборки.

Такая организация системы имеет далеко идущие последствия. Бактерии закачивают протоны через внешнюю клеточную мембрану, и поэтому их размер ограничен геометрическими соображениями: производство энергии падает со снижением соотношения площади поверхности к объему. Напротив, процесс производства энергии у эукариот протекает во внутриклеточных структурах — митохондриях, что освобождает их от бактериальных ограничений. Это объясняет, почему бактерии остались морфологически простыми клетками, а эукариоты смогли в десятки тысяч раз увеличиться в размерах, накопить в тысячи раз больше ДНК и достичь истинной многоклеточной сложности. Но почему бактерии так и не смогли переместить процесс производства энергии внутрь клетки? Потому, что только эндосимбиоз — взаимное, устойчивое сотрудничество партнеров, один из которых живет внутри другого, — позволяет оставить на месте правильный контингент генов, а эндосимбиоз у бактерий встречается редко. Такое впечатление, что обстоятельства, давшие начало эукариотической клетке, сложились лишь однажды за всю историю жизни на Земле.

Митохондрии вывернули мир бактерий наизнанку. Приобретя способность контролировать производство энергии на большой площади внутренних мембран, клетки могли увеличиваться в размерах, как им заблагорассудится, в пределах ограничений, накладываемых «распределительными сетями». Увеличение размера выгодно, так как при этом, как и в экономике, повышается энергетическая эффективность (оптом дешевле). Большой размер тут же приносит выгоду — снижение затрат на единицу продукции. Этот простой факт объясняет тенденцию эукариотических клеток к увеличению размера и усложнению. Связь между размером и сложностью оказалась неожиданной. Большие клетки почти всегда имеют большое ядро, которое обеспечивает сбалансированный рост на протяжении клеточного цикла. Но большие ядра содержат больше ДНК, которая обеспечивает возможность существования большего числа генов, а значит, большую сложность. В отличие от бактерий, которые были вынуждены оставаться маленькими и избавляться от лишних генов при первой возможности, эукариоты стали гигантами. У них было много ДНК и генов и сколько хочешь энергии, а клеточная стенка была им больше не нужна. Эти черты сделали возможным новый, хищнический образ жизни, то есть захват и внутриклеточное переваривание жертвы. Бактерии так никогда и не сделали этот шаг. Не

было бы митохондрий, не было бы и окровавленного оскала природы.

Эндосимбиоз также имел важные последствия для взаимной зависимости партнеров. Возможно, они, как правило, существовали в метаболической гармонии, но были и исключения, тоже связанные с динамикой дыхательных цепей. Вторая причина блокирования потока электронов — это низкий спрос. Если нет потребления АТФ, поток электронов прекращается. АТФ нужна для размножения и репликации ДНК, а также для синтеза белков и липидов, короче говоря, для всех хозяйственных нужд клетки. Но выше всего потребность в АТФ при делении клетки. Любая клетка мечтает стать двумя, и это относится, в том числе, и к митохондриям. Если клетка генетически повреждена и не может делиться, то митохондрии оказываются в тюрьме, ведь они больше не способны к независимому существованию. А если клетка-хозяин не может делиться, АТФ ей не очень-то и нужна. Поток электронов замедляется, цепи блокируются, происходит утечка свободных радикалов. На этот раз проблему нельзя решить за счет новых дыхательных комплексов, и митохондрии убивают своих хозяев изнутри электрическим током — выбросом свободных радикалов.

Этот простой сценарий лежит в основе двух важнейших явлений. Одно из них — пол, второе — происхождение многоклеточных особей, у которых все клетки тела пляшут под одну дудочку.

Пол — это загадка. Ни одна из многочисленных теорий не объясняет непреодолимого стремления эукариотических клеток сливаться, как это делают сперматозоиды и яйцеклетка, несмотря на связанные с этим затраты и опасности. Бактерии так не сливаются, хотя то и дело рекомбинируют гены за счет горизонтального переноса, который, очевидно, служит почти той же цели, что и пол. Рекомбинация у бактерии и примитивных эукариот часто происходит под действием разных форм стресса, и все они связаны с образованием свободных радикалов. Выброс свободных радикалов может служить сигналом к началу примитивного полового процесса, как, например, у зеленой водоросли *Volvox*. Возможно, митохондрии заставляли первые эукариотические клетки сливаться и совершать рекомбинацию, если клетки были генетически повреждены и не могли делиться. Свою выгоду получала и клетка, так как рекомбинация позволяет исправить или скрыть генетические повреждения, и митохондрии, которые безопасно переходили в новых хозяев.

Все изменилось с появлением многоклеточности. Для многоклеточной особи, все клетки которой служат одной цели, спонтанное слияние клеток вредно. Теперь сигнал в виде свободных радикалов свидетельствовал о генетическом повреждении клетки, а оно каралось смертью. Видимо, этот механизм лежит в основе апоптоза, или программируемого самоубийства клеток. Он нужен для обеспечения целостности многоклеточной особи. Без казни мятежных клеток многоклеточные колонии не смогли бы выработать свойственное им единство. Их разорвали бы на части эгоистичные войны рака. Сегодня апоптоз контролируется митохондриями, которые используют те же сигналы и тот же аппарат, который некогда служил сигналом к началу полового процесса. Существенная часть машины смерти была привнесена в эукариотический симбиоз митохондриями. Регуляция апоптоза — крайне сложный процесс, но в его основе по-прежнему лежит выброс свободных радикалов, приводящий к деполяризации внутренней мембраны митохондрий и высвобождению цитохрома *c* и других белков смерти. Достаточно ввести в здоровую клетку поврежденные митохондрии, и она погибнет.

Поток электронов по дыхательным цепям можно регулировать, поэтому клетки

погибают не каждый раз, когда поток электронов временно останавливается. Главный способ такой регуляции — это *разобщение* потока электронов и образования АТФ. Разобщение обычно происходит за счет повышения проницаемости мембраны для протонов, так что они проходят через мембрану не только через АТФазу (ферментный «мотор», отвечающий за производство АТФ). Таким образом, избышек протонов «сбрасывается», как вода из водохранилища, и затопления не происходит. Постоянная циркуляция протонов позволяет поддерживать постоянный ток электронов по дыхательным цепям независимо от «необходимости», а это предотвращает накопление электронов в дыхательных цепях и ограничивает утечку свободных радикалов. Но при рассеивании протонного градиента всегда образуется тепло, и эволюция направила его на полезное дело. В большинстве митохондрий около четверти протон-движущей силы рассеивается в виде тепла. Если митохондрий достаточно много, как, например, в тканях млекопитающих и птиц, производимого тепла достаточно для поддержания высокой температуры тела независимо от температуры окружающей среды. Происхождение эндотермности («настоящей» теплокровности) у птиц и млекопитающих, возможно, связано с рассеиванием протонного градиента. Это эволюционное новшество позволило теплокровным животным заселить умеренные и холодные районы Земли, а также вести активный ночной образ жизни, освободив наших предков от диктата обстоятельств.

Баланс между образованием тепла и производством АТФ до сих пор влияет на наше здоровье разнообразным и непредсказуемым образом. В тропиках разобщение дыхательной цепи ограничено, так как слишком высокая теплопродукция была бы вредна в жарком климате (возможна смерть от перегрева). Однако это означает, что возможности «сброса» излишних протонов ограничены и в состоянии покоя образуется больше свободных радикалов, особенно при условии богатой жирами диеты. Поэтому африканцы, питающиеся на западный манер, более подвержены сердечным заболеваниям и диабету — болезням, связанным с ущербом от свободных радикалов. Напротив, эскимосы, у которых эти заболевания встречаются редко, рассеивают протонный градиент с выделением дополнительного тепла. Соответственно, утечка свободных радикалов в состоянии покоя у них относительно низка, и они менее подвержены дегенеративным заболеваниям. С другой стороны, энергия, рассеивающаяся в виде тепла, невыгодна для сперматозоидов, которые должны двигаться за счет энергии немногочисленных митохондрий. Поэтому народы Арктики имеют более высокий риск мужского бесплодия.

В таких обстоятельствах свободные радикалы являются сигналом к переменам. Дыхательные цепи работают как термостат: если утечка свободных радикалов повышается, в действие вступает один из нескольких механизмов, снижающих их уровень, а затем он снова выключается. Так термостат то включает, то выключает нагреватель в зависимости от колебаний температуры. В случае дыхательных цепей свободные радикалы, скорее всего, распознаются одновременно с другими индикаторами общего «состояния здоровья» клетки, такими как уровни АТФ. Соответственно повышение уровня утечки свободных радикалов на фоне падения уровней АТФ в пределах одной митохондрии служит сигналом к производству новых субъединиц дыхательных цепей. Если же уровни АТФ высокие, свободные радикалы служат сигналом к увеличению уровня разобщения (у одноклеточных эукариот, возможно, сигналом к половому процессу), а устойчивое и непоправимое повышение утечки свободных радикалов на фоне падения уровня АТФ служит сигналом к клеточной смерти у многоклеточных особей. В каждом случае колебания уровня утечки свободных радикалов

столь же существенны для работы обратной связи, как колебания температуры для работы термостата. Свободные радикалы крайне важны для жизни, и пытаться от них избавиться, например, за счет антиоксидантов — безумие. Этот простой факт вызвал к жизни еще два важнейших эволюционных новшества: происхождение двух полов и старение и смерть.

Свободные радикалы реактивны. Они вызывают повреждения и мутации, особенно расположенной поблизости митохондриальной ДНК. У низших эукариот, таких как дрожжи, митохондриальная ДНК мутирует примерно в сто тысяч раз быстрее, чем ядерные гены. Дрожжи могут это пережить, потому что не зависят от митохондрий для производства энергии. У высших эукариот, например у людей, уровень мутаций гораздо ниже, потому что мы-то от митохондрий зависим. Мутации митохондриальной ДНК могут быть причиной серьезных болезней и, как правило, элиминируются естественным отбором. Тем не менее скорость эволюции митохондриальных генов на больших отрезках времени (за тысячи или миллионы лет) все равно в 10–20 раз быстрее, чем скорость эволюции ядерных генов. Более того, колода ядерных генов тасуется и сдается заново в каждом поколении. Эти расхождения выливаются в серьезную нагрузку. Субъединицы дыхательной цепи кодируются и ядерными, и митохондриальными генами, и, чтобы нормально функционировать, они должны взаимодействовать с наноскопической точностью. Любые изменения генетической последовательности могут изменить структуру или функцию субъединиц и заблокировать поток электронов. Единственный способ гарантировать эффективное производство энергии — это обеспечить сочетание одного набора митохондриальных генов с одним набором ядерных генов в клетке, а затем его протестировать. Если сочетание не работает, оно элиминируется, а если все хорошо, то клетка отбирается в качестве возможного прародителя следующего поколения. Но как можно организовать такое тестирование? Очень просто: клетка наследует митохондрии только от одного из двух родителей. Возникает специализация: один родитель передает митохондрии потомству, а другой — не передает. Вот почему сперматозоиды такие маленькие, а их митохондрии обычно погибают. Таким образом, существование двух полов и значительные биологические различия между ними связаны с передачей митохондрий из поколения в поколение.

Взрослые организмы сталкиваются со сходной проблемой. Она лежит в основе старения и связанных с ним болезней, которые так часто омрачают закат наших дней. В процессе использования митохондрии накапливают мутации, которые постепенно подрывают способность ткани к метаболизму (особенно это касается метаболически активных тканей). В конце концов клетки могут восполнить недостающую энергию только за счет производства дополнительных митохондрий. По мере того как новенькие митохондрии заканчиваются, клеткам приходится воспроизводить генетически поврежденные митохондрии. Клетки, которые наращивают число серьезно поврежденных митохондрий, сталкиваются с энергетическим кризисом и, как истинные самураи, совершают апоптоз. Поскольку поврежденные клетки элиминируются, митохондриальные мутации не накапливаются в стареющих тканях, но сама ткань постепенно усыхает, и оставшиеся здоровые клетки вынуждены справляться с дополнительной нагрузкой. Любой дополнительный стресс, например мутации в ядерных генах, курение, инфекции и т. д., могут подтолкнуть клетки к порогу, за которым их ждет апоптоз.

Митохондрии регулируют общий риск апоптоза, который повышается с возрастом. Генетический дефект, маловажный для молодой клетки, причиняет старой клетке значительный стресс просто потому, что она стоит ближе к порогу апоптоза. Тем не менее

возраст измеряется не годами, а утечкой свободных радикалов. Виды с активной утечкой свободных радикалов, например крысы, живут несколько лет и за это короткое время успевают заработать себе старческие заболевания. Виды с низким уровнем утечки свободных радикалов, например птицы, живут в десять раз дольше. Они тоже подвержены дегенеративным заболеваниям, но чаще умирают от других причин (например, от «жесткой посадки») прежде, чем эти заболевания успеют проявиться. Важно, что птицы (и летучие мыши) живут дольше, не принося в жертву свой «ритм жизни». Они похожи на млекопитающих по уровню метаболизма, но живут в десять раз дольше. Одни и те же мутации в ядерных генах вызывают одни и те же старческие заболевания у разных видов, но скорость их развития варьирует на порядки величин и соответствует скорости утечки свободных радикалов. Из этого следует, что лучший способ излечить старческие заболевания, или, по крайней мере, отсрочить их — это ограничить утечку свободных радикалов из дыхательных цепей. Такой подход потенциально может излечить *все* старческие заболевания вместе. Попытки справиться с ними по отдельности пока не привели к существенному медицинскому прогрессу, и, скорее всего, это в принципе невозможно.

Подводя итог, власть митохондрий над миром вообще и нашей жизнью в частности огромна. Все перечисленные эволюционные новшества определяются несколькими правилами прохода электронов по дыхательным цепям. Удивительно, что мы все еще можем понять это после двух миллиардов лет тесной взаимной адаптации. Это возможно потому, что, несмотря на все изменения, митохондрии сохранили четкие следы своего происхождения. Именно они позволили нам в общих чертах проследить историю, изложенную в этой книге. Эта история более величественная и монументальная, чем казалось еще недавно. Речь идет не о необычном симбиозе или биологической «индустриальной революции», а о самой жизни. Более того, эта история рассказывает о жизни не только на Земле, но во Вселенной в целом, потому что затрагивает все системы, определяющие эволюцию сложных жизненных форм.

Испокон веков люди обращали взоры к звездам и размышляли, почему мы здесь и одни ли мы во Вселенной. Нам свойственно задумываться о том, почему существуют растения и животные, откуда мы пришли, кто были наши предки и что ждет нас впереди. Пусть ответ на главный вопрос жизни, Вселенной и вообще всего не 42, как утверждал когда-то Дуглас Адамс^[74], но он не менее краток и загадочен — *митохондрии*. Они показывают нам, как возникла жизнь на нашей планете. Они объясняют, почему бактерии так долго царили на ней и почему эволюция, скорее всего, не поднялась выше уровня бактериальной слизи нигде во Вселенной. Они позволяют понять, как возникли первые сложные клетки и как земная жизнь взошла по лестнице восходящей сложности к вершинам славы. Они показывают нам, почему возникли теплокровные существа, стряхнувшие оковы окружающей среды; почему существуют мужчины и женщины, почему мы влюбляемся и заводим детей. Они говорят нам, почему наши дни в этом мире сочтены, почему мы стареем и умираем. Они могут подсказать нам лучший способ провести закатные годы жизни, избежав старости как обузы и проклятия. Может быть, митохондрии и не объясняют смысл жизни, но, по крайней мере, показывают, что она собой представляет. А разве можно понять смысл жизни, не зная, как она устроена?

АДФ — аденозиндифосфат, предшественник АТФ.

Антиоксидант — любое соединение, защищающее от биологического окисления. Оно может делать это напрямую, принося себя в жертву и окисляясь вместо других молекул, или косвенно, катализируя разложение биологических окислителей.

Апоптоз — программируемая клеточная смерть, или самоубийство клеток. Сложный, многоступенчатый и тщательно контролируемый механизм удаления поврежденных или ненужных клеток многоклеточного организма.

Архезоя (Archezoa) — разнородная группа одноклеточных эукариот, лишенных митохондрий. Раньше считалось, что по крайней мере некоторые из них никогда не имели митохондрий, но теперь полагают, что все архезои когда-то существовали с митохондриями, а затем утратили их.

Археи (Archaea) — один из трех доменов жизни (наряду с эукариотами и бактериями). Под микроскопом археи внешне похожи на бактерии, но ряд молекулярных признаков сближает их с более сложными эукариотическими клетками.

АТФ — аденозинтрифосфат, универсальная энергетическая валюта жизни. АТФ образуется из АДФ (аденозиндифосфата) и фосфата. Энергия, высвобождающаяся при расщеплении АТФ, используется для совершения многих типов биохимической работы — от сокращения мышц до синтеза белков.

АТФаза (АТФ-синтаза) — ферментный «мотор» в митохондриях. За счет тока протонов через АТФазу из АДФ и фосфата образуется АТФ.

Белки — органические вещества, состоящие из цепочки аминокислот. Форма и функции белков исключительно разнообразны. По сути, они обеспечивают протекание всех свойственных жизни процессов. Белками являются ферменты, структурные волокна, факторы транскрипции, гистоны, гормоны, рецепторы и антитела.

Бесполое размножение — увеличение числа клеток или организмов, при котором возникает точная копия родительской клетки или организма.

Биологическая мембрана — тонкая структура, состоящая из липидов и белков. Все живые клетки ограничены мембраной снаружи, а эукариотические клетки в придачу содержат сложные мембранные структуры внутри.

Брожение (ферментация) — химическое расщепление сахаров (без чистого окисления или восстановления) с образованием спирта или других веществ. При брожении высвобождается энергия, которая может быть направлена на синтез АТФ.

Водородная гипотеза — теория, согласно которой эукариотическая клетка возникла в результате метаболического симбиоза двух сильно отличающихся прокариотических клеток.

Восстановление — приобретение электрона атомом или молекулой.

Восстановленное состояние — общая доля восстановленных молекул определенного рода. Например, при 70 %-ном восстановленном состоянии комплекса I 70 % этих комплексов имеют дыхательный электрон (то есть находятся в восстановленном состоянии), а остальные 30 % находятся в окисленном состоянии.

Гаметы — специализированные половые клетки, например сперматозоиды или яйцеклетки.

Ген — участок ДНК, задающий последовательность одного белка или РНК.

Генетический код — система «записи» генетической информации в виде последовательности нуклеотидов ДНК. Определенные сочетания нуклеотидов — «букв» ДНК — соответствуют определенным аминокислотам или инструкциям, например: «начать считывание» или «прекратить считывание».

Геном — полная совокупность генов организма.

Гетероплазмия — состояние, при котором в клетке присутствуют митохондрии из двух разных источников, например отцовские и материнские митохондрии.

Гидрогеносома — органелла некоторых анаэробных эукариотических клеток. Гидрогеносомы производят энергию за счет сбраживания органических веществ с образованием водорода. Как стало недавно известно, гидрогеносомы и митохондрии имеют общее происхождение.

Гистоны — белки, участвующие в упаковке ДНК. Гистоны есть только у эукариот и некоторых архей, например метаногенов.

Горизонтальный перенос генов — перенос генов между одновременно существующими организмами, а не от родителей к потомству, как при вертикальном переносе генов.

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, молекула, отвечающая за наследственность. ДНК имеет форму двойной спирали. Нуклеотиды одной цепи ДНК комплементарно связаны с нуклеотидами другой, и поэтому каждая цепь может служить матрицей для сборки точной копии исходной молекулы. Последовательность нуклеотидов ДНК кодирует последовательность аминокислот в белках.

Дыхание — окисление пищи с образованием энергии в форме АТФ.

Дыхательная цепь — последовательность белковых комплексов, включенных в бактериальные и митохондриальные мембраны. Каждый такой комплекс состоит из многих субъединиц. Электроны, источником которых является глюкоза, переходят от одного комплекса к другому, а в конце (в комплексе IV) взаимодействуют с кислородом. Энергия, высвобождающаяся в процессе прохода электронов по дыхательной цепи, используется для закачки протонов через мембрану.

Естественный отбор — основной механизм эволюции живых организмов, основанный на дифференциальной выживаемости и успехе размножения особей с наследственными различиями в биологической приспособленности.

Закачка протонов — физическое перемещение протонов через мембрану с образованием протонного градиента.

Клетка — самая маленькая биологическая единица, способная к независимому существованию за счет самовоспроизведения и обмена веществ.

Клеточная стенка — прочная, но проницаемая наружная оболочка клетки бактерий, архей и некоторых эукариот. Она позволяет поддерживать форму клетки и постоянство ее внутреннего состава в условиях меняющейся окружающей среды.

Контрольный участок — фрагмент некодирующей ДНК митохондриального генома. Контрольный участок связывает факторы, отвечающие за контроль экспрессии митохондриальных генов.

Липиды — группа природных органических соединений, включающая жиры и жироподобные вещества. Липиды являются одним из основных компонентов биологических

мембран, а также присутствуют в цитоплазме клетки в виде запасных питательных веществ.

Материнское наследование — наследование митохондрий (или хлоропластов) только от одного из родителей, а именно от матери.

Митохондриальная ДНК — молекула ДНК, содержащаяся в митохондриях, обычно в числе от 5 до 10 копий. Как правило, она кольцевая. Митохондриальная ДНК имеет бактериальную природу.

«**Митохондриальная Ева**» — женщина, которая была последним общим предком всех людей. Поскольку митохондриальная ДНК наследуется только по материнской линии, все ныне живущие люди получили ее от «митохондриальной Евы».

Митохондриальная мутация — наследуемое изменение последовательности митохондриальной ДНК.

Митохондриальное заболевание — болезнь, вызванная мутациями или делециями в митохондриальной ДНК или в тех ядерных генах, которые кодируют белки, предназначенные для транспортировки в митохондрии.

Митохондриальный геном — совокупность генов митохондриальной ДНК. Митохондриальный геном человека состоит из 13 генов, кодирующих белок, и еще некоторого числа генов, кодирующих РНК.

Митохондрии — клеточные органеллы, отвечающие за производство АТФ и контроль апоптоза. Митохондрии произошли от эндосимбиотической α -протеобактерии (какой именно, пока непонятно).

Мутация — наследуемое изменение последовательности ДНК. Мутация может быть вредной, полезной или нейтральной. Естественный отбор благоприятствует одним мутациям и отбраковывает другие, таким образом совершенствуются функции белков.

Некодирующая (мусорная, избыточная) ДНК — последовательности ДНК, не кодирующие ни белки, ни РНК.

Окисление — потеря электронов атомом или молекулой.

Окислительно-восстановительная реакция — реакция, в процессе которой одна молекула окисляется за счет другой, которая, соответственно, восстанавливается.

Окислительно-восстановительная сигнализация — изменение активности фактора транскрипции в результате его окисления или восстановления, обычно свободными радикалами. Активный фактор транскрипции контролирует экспрессию генов и, соответственно, образование белков.

Ооцит (яйцеклетка) — женская половая клетка. Ооциты содержат вдвое меньше хромосом, чем соматические клетки организма.

Органеллы — органы клеток, выполняющие определенные задачи (органеллами являются, например, митохондрии и хлоропласты).

Показатель степени — надстрочный индекс при числе, обозначающий, сколько раз число нужно умножить само на себя. Показатель степени можно представить в виде наклонной прямой на графике с логарифмическим масштабом на обеих осях.

Половое размножение — размножение за счет слияния двух половых клеток (гамет). Каждая гамета содержит случайную выборку половины родительских генов, и эмбрион получает одинаковое число генов от каждого родителя.

Последовательность ДНК — порядок следования нуклеотидов ДНК. Определенные последовательности ДНК могут кодировать порядок следования аминокислот в белке или

последовательность связывания факторов транскрипции. Некоторые участки ДНК не кодируют ничего.

Прокариоты — обширная группа одноклеточных организмов, лишенных ядра. К прокариотам относятся бактерии и археи.

Протон — ядро атома водорода, несущее один положительный заряд.

Протон-движущая сила — потенциальная энергия, запасенная в виде протонного градиента. Протон-движущая сила представляет собой сочетание электрической разности потенциалов и разницы рН (концентрации протонов) по разные стороны мембраны.

Протонный градиент — разница концентрации протонов по разные стороны мембраны.

Разобщающий агент (разобщитель) — любое химическое вещество, рассеивающее протонный градиент за счет переноса протонов через мембрану, тем самым разобщая дыхание и образование АТФ.

Разобщающий белок — белковый канал в мембране, обеспечивающий обратный ток протонов и рассеивание протонного градиента в виде тепла.

Разобщение — нарушение связи дыхания с производством АТФ. При разобщении протоны перестают течь через АТФазу с образованием АТФ. Вместо этого они проходят через поры в мембране, и протонный градиент рассеивается в виде тепла. Разобщение дыхательной цепи можно сравнить с ситуацией, когда слетела велосипедная цепь, — велосипедист жмет на педали, но никуда не движется.

Рекомбинация — физическое перераспределение генетического материала, при котором ген из одного источника заменяется эквивалентным геном из другого источника. Рекомбинация происходит при половом размножении и горизонтальном переносе генов, что позволяет исправить поврежденную хромосому за счет ее «сравнения» с исходной копией.

РНК — рибонуклеиновая кислота. Существует несколько форм РНК, в том числе: информационная РНК, которая содержит информацию о последовательности аминокислот в белке и переносит ее из ядра в цитоплазму; рибосомальная РНК, входящая в состав рибосом («фабрик» белка в цитоплазме); и транспортная РНК, выполняющая адаптерные функции в процессе трансляции.

Свободный радикал — атом или молекула с одним непарным электроном. Это состояние нестабильно, поэтому такие атомы или молекулы легко вступают в химические реакции, то есть являются химически реактивными.

Симбиоз — взаимовыгодные отношения между организмами двух разных видов.

Темпы эволюции — скорость, с которой последовательность ДНК меняется за время существования многих поколений. Эта скорость зависит от частоты мутаций и действия естественного отбора, элиминирующего вредные мутации, поэтому темпы эволюции ниже, чем частота мутаций.

Уровень метаболизма — скорость потребления энергии клетками и целыми организмами. Уровень метаболизма оценивается по скорости окисления глюкозы или потребления кислорода.

Утечка протонов — переход закачанных протонов обратно через мембрану, которая почти, но не совсем непроницаема для протонов.

Утечка свободных радикалов — постоянное образование небольшого количества свободных радикалов в дыхательных цепях митохондрий, связанное с непосредственным

взаимодействием переносчиков электронов с кислородом.

Фагоцитоз — поглощение клеткой пищевых частиц за счет изменения формы и образования псевдоподий. Фагоцитированные частицы перевариваются в пищеварительной вакуоли.

Фактор транскрипции — белок, связывающийся с ДНК и облегчающий прохождение основных этапов транскрипции — первого шага синтеза белков.

Фермент (энзим) — белковый катализатор, способный увеличивать скорость биохимических реакций на много порядков и обладающий при этом чрезвычайно узкой специфичностью.

Хемиосмос — генерирование протонного градиента через непроницаемую мембрану. Обратный ток протонов через специальные каналы (АТФазные комплексы) служит источником энергии для синтеза АТФ.

Хемиосмотическое сопряжение — сопряжение дыхания с синтезом АТФ за счет трансмембранного протонного градиента. Энергия, высвобождающаяся в процессе окисления, используется для закачивания протонов через мембрану, а поток протонов в обратном направлении через АТФазу дает энергию для синтеза АТФ.

Хлоропласт — фотосинтезирующая органелла клеток растений. Хлоропласты произошли от эндосимбиотических цианобактерий.

Хромосома — длинная молекула ДНК, часто «завернутая» в гистоны. Хромосома может быть кольцевой, как у бактерий и митохондрий, или линейной, как в ядре эукариотических клеток.

Цитозоль — «водянистая» часть цитоплазмы, то есть цитоплазма за вычетом органелл.

Цитоплазма — все, что ограничено мембраной клетки, кроме ядра.

Цитоскелет — сеть белковых волокон в клетке, обеспечивающая структурную поддержку. Цитоскелет динамичен, и благодаря ему многие клетки могут менять форму и двигаться.

Цитохром с — митохондриальный белок, переносящий электроны от комплекса III к комплексу IV дыхательной цепи. Выброс цитохрома из митохондрий является главным фактором инициации апоптоза.

Цитохромоксидаза — функциональное название комплекса IV дыхательной цепи. Этот фермент, состоящий из многих субъединиц, получает электроны от цитохрома с и использует их для восстановления кислорода до воды, что является заключительным шагом клеточного дыхания.

Частота мутаций — число мутаций, происходящих в ДНК за определенный период времени, обычно ограниченный периодом существования нескольких поколений. См. также Темпы эволюции.

Электрон — отрицательно заряженная элементарная частица, вращающаяся вокруг положительно заряженного ядра атома.

Эндосимбиоз — взаимовыгодные отношения, при которых одна клетка живет внутри другой.

Эндосимбионты — клетки, живущие внутри других клеток во взаимовыгодном союзе.

Эукариот — организм, состоящий из одной эукариотической клетки (одноклеточные эукариоты) или многих эукариотических клеток (многоклеточные эукариоты).

Эукариотическая клетка — клетка, имеющая «настоящее» ядро. Считается, что все

эукариотические клетки имеют митохондрии или когда-то имели их.

Ядро — сферическая, ограниченная мембраной структура, представляющая собой «пункт управления» эукариотической клеткой. В ядре находятся хромосомы, состоящие из ДНК и белков.

NADH — никотинамидадениндинуклеотид. Эта молекула переносит электроны и протоны, источником которых служит глюкоза, к комплексу I дыхательной цепи.

notes

В начале 2015 г. парламент Великобритании проголосовал за разрешение использования этого метода. *(Здесь и далее примеч. пер.)*

Целиком, в полном составе (*фр.*).

Артур Конан Дойл. Знак четырех / Пер. М. Литвиновой.

Микрометр (устаревшее название — микрон) — одна тысячная доля миллиметра.

Нанометр — одна миллионная доля миллиметра.

В более широком понимании симбиоз — это любые тесные отношения между организмами разных видов. См.: Martin, Bradford D.; Schwab, Ernest (2012), Symbiosis: 'Living together' in chaos, *Studies in the History of Biology* 4 (4): 7–25.

Документальных подтверждений этой устоявшейся легенды не существует. В качестве классического примера симбиоза можно привести отношения между муравьями и тлями. Муравьи защищают тлей от врагов, получая в обмен их сладковатые выделения.

Вкладывание одного в другое (фр.).

Фредерик Сенгер (1918–2013) — английский биохимик, дважды лауреат Нобелевской премии по химии.

Необходимое условие (лат.).

Глубоководные выбросы обогащенных рудными компонентами растворов через подводящие каналы на дне океанов.

Теория Томаса Голда (1920–2004).

То есть бактерии, не использующие внешнее органическое вещество.

Национальное управление по воздухоплаванию и исследованию космического пространства (National Aeronautics and Space Administration).

Мартин Рис — Королевский астроном Великобритании с 1998 г. по настоящее время.

«Кандид, или Оптимизм».

Стивен Джей Гулд (1941–2002) — американский палеонтолог, биолог-эволюционист и историк науки.

Кристиан Рене де Дюв (1917–2013) — бельгийский цитолог и биохимик, получивший Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1974 г. совместно с Клодом Альбером и Джорджем Паладе.

Метаногены относятся к археям, одному из трех доменов (крупных групп) живых организмов (другие два домена — эукариоты и бактерии). Археи, наряду с бактериями, являются прокариотами. Более подробно метаногены обсуждаются в главе 2.

Английский термин *hopeful monster* иногда переводят как «счастливый урод».

C-парадокс — отсутствие корреляции между физическими размерами генома и сложностью организмов.

«Рассказ предка». Всего Докинз насчитал 40 «великих исторических рандеву».

Персонаж романов и рассказов Конан Дойла, в том числе романов «Затерянный мир» и «Отравленный пояс».

Ox-tox hypothesis (англ.).

В 1998 г. Йоханнес Хакштейн и его коллеги из Университета Неймегена (Нидерланды) открыли гидрогеносому, которая сохранила свой геном, пусть и маленький. За выделение этого генома следовало бы дать медаль: гидрогеносома принадлежала паразиту, которого нельзя вырастить в культуре, и его пришлось извлекать при помощи специальных микроманипуляций из его уютного гнездышка в задней кишке тараканов. Совершив невозможное, группа Хакштейна опубликовала полную генетическую последовательность этой гидрогеносомы в журнале *Nature* в 2005 г. Их результаты подтверждают, что предком гидрогеносом, как и митохондрий, была α -протеобактерия. — *Примеч. авт.*

Дж. Свифт. Перевод М. Л. Лозинского.

«Oxygen: The Molecule that Made the World».

Antoine-Laurent Lavoisier. «Mémoire sur la respiration des animaux», Paris, 1789.

Дыхание останавливается, если клетки подвергаются действию монооксида углерода (СО) в темноте, и начинается снова, если их осветить, — тогда СО диссоциирует. Варбург предположил, что скорость дыхания должна зависеть от скорости диссоциации монооксида углерода после освещения. Если осветить клетки светом с длиной волны, которую фермент поглощает активно, СО диссоциирует быстро, и мы должны наблюдать быстрое дыхание. С другой стороны, если фермент не поглощает свет в определенном волновом диапазоне, СО не будет диссоциировать и дыхание не будет происходить. Освещая фермент 31 разными длинами волны (которые генерировали с помощью пламени и специальных ламп) и измеряя скорость дыхания в каждом случае, Варбург «собрал по кусочкам» весь спектр поглощения своего фермента. — *Примеч. авт.*

Немецкий дирижабль «Гинденбург» воспламенился и потерпел крушение 6 мая 1937 г. при посадке на базе ВМС США. Фотография «Гинденбурга» через несколько секунд после воспламенения была использована для оформления обложки первого альбома рок-группы Led Zeppelin (1969 г.).

Цикл назван в честь Ханса Кребса, который в 1953 г. получил Нобелевскую премию за его расшифровку, однако вклад в его понимание внесли и многие другие ученые. Историческая статья Кребса 1937 г. была поначалу отвергнута журналом *Nature*, и вот уже многие поколения разочарованных биохимиков находят утешение в воспоминаниях об этом провале. Цикл Кребса не только играет важную роль в процессе дыхания, он также является начальным пунктом синтеза аминокислот, жиров, гемов и других важных молекул. Мне очень жаль, что здесь нет возможности подробно его обсудить. — *Примеч. авт.*

В современном русском языке термины «энзим» и «фермент» используются как синонимы.

«...мне кажется, я смело могу сказать, что квантовой механики никто не понимает».

Цит. по: *Фейнман Р.* Характер физических законов / Пер. В. П. Гольшева, Э. Л. Наппельбаума.

Роторный двигатель — это разновидность теплового двигателя. Главный рабочий элемент в нем — ротор — совершает вращательные движения, а не возвратно-поступательные, как в поршневом двигателе.

Last Universal Common Ancestor (LUCA) (*англ.*).

На самом деле микробов, которые действительно не зависят от Солнца, нет. Вся жизнь на Земле, даже микробы «глубинной горячей биосферы», получают энергию из окислительно-восстановительных реакций. Оно возможны потому, что океаны и воздух находятся в химическом неравновесии с землей в узком смысле слова, а этот дисбаланс связан с окислительной силой Солнца. Микробы «глубинной горячей биосферы» используют окислительно-восстановительные реакции, которые были бы невозможны, если бы не относительное окисление океанов, которое, по большому счету, связано с Солнцем. Одна из причин, по которой их метаболизм и круговорот протекают так медленно (размножение одной клетки может занять миллионы лет), заключается в том, что они зависят от мучительно медленного просачивания окисленных минералов из верхних слоев. — *Примеч. авт.*

Инсайдерские сделки — операции с ценными бумагами, основанные на конфиденциальной информации о компании-эмитенте.

Нобелевская премия по физиологии и медицине 1965 г. совместно с Франсуа Жакобом и Андре Львовом.

Марк Ридли в своей замечательной книге «Демон Менделя» рассуждает о роли симбиоза с митохондриями в эволюции эукариотической клетки: был ли этот симбиоз, а также сохранение контингента митохондриальных генов счастливой случайностью? Могли ли эукариоты возникнуть без этого? Ридли утверждает, что, скорее всего, да. Я не согласен, но тем, кто хочет познакомиться с альтернативной точкой зрения, я от всей души рекомендую книгу Ридли. — *Примеч. авт.*

Вообще-то периплазма — это пространство между внешней и внутренней мембраной грамотрицательных бактерий. Это название связано с реакцией бактерий на определенный краситель — краситель Грама. Бактерии, которые окрашиваются этим красителем, называются грамположительными, а те, которые не окрашиваются, — грамотрицательными. Такое странное поведение на самом деле отражает различия между клеточной стенкой и клеточной мембраной. Грамотрицательные бактерии имеют две наружные мембраны и тонкую клеточную стенку, которая является продолжением наружной мембраны. Напротив, грамположительные бактерии имеют толстую клеточную стенку и только одну мембрану. Таким образом, строго говоря, периплазма есть только у грамотрицательных бактерий, потому что только у них есть межмембранное пространство. Однако у бактерий обоих типов есть клеточная стенка, и между ней и собственно клеткой есть пространство. Поэтому я буду для удобства называть периплазмой и это пространство грамположительных бактерий тоже, так как, несмотря на различия в строении, она во многом выполняет те же функции, что и периплазма грамотрицательных бактерий. — *Примеч. авт.*

Размер клеток *Thermoplasma* варьирует, но, как правило, это большие сферические клетки с маленьким геномом. Если они живут в сильной кислоте и должны ограничивать поток протонов в клетку, то они могут сделать это за счет снижения отношения площади поверхности к объему — то есть оставаться большими и шарообразными. Конечно, большой размер снижает эффективность дыхания, что, возможно, объясняет маленький размер генома. Было бы интересно посмотреть, коррелирует ли объем клетки *Thermoplasma* с кислотностью окружающей среды. — *Примеч. авт.*

Персонаж сказки Льюиса Кэрролла «Алиса в Зазеркалье».

С брожением связано несколько интересных дилемм. Будучи гораздо менее эффективным, чем дыхание (в плане количества АТФ на молекулу глюкозы), оно протекает быстрее — за короткий промежуток времени образуется больше АТФ. Это означает, что клетки, растущие за счет брожения, могут обогнать клетки, полагающиеся на дыхание, в конкуренции за одни и те же ресурсы. Но что именно происходит на самом деле, гораздо менее очевидно, так как брожение не может завершить окисление молекул, например глюкозы; побочные продукты, такие как алкоголь, просто выделяются, на наше счастье, в окружающую среду. Конечно, это выгодно также и клетке, если она может перерабатывать алкоголь, то есть способна к дыханию. Так что, может быть, как в истории с зайцем и черепахой, дыхание, будучи более медленным процессом, в конечном итоге выигрывает. Фагоцитирующей клетке гораздо опаснее оказаться без энергии в середине обеда, чем обедать медленно и неторопливо. Еще одна интересная мысль: на самом деле дыхание могло способствовать эволюции многоклеточных организмов. Большой размер позволял им накапливать внутри клеток исходные материалы, так что ферментирующие клетки оставались с носом. — *Примеч. авт.*

Смысл существования (*фр.*).

Как именно клетка интерпретирует сигнал и «узнает», что цитохромоксидазы мало, это хороший вопрос. Свободные радикалы сигнализируют также о низкой потребности в АТФ, но тогда клетка не пытается улучшить ситуацию за счет добавления новых комплексов: спрос на АТФ остается низким, а поток электронов — медленным. Но клетка может определять уровень АТФ, и поэтому в принципе возможна комбинация двух сигналов — «высокий уровень АТФ» и «много свободных радикалов». В такой ситуации надо рассеять протонный градиент, чтобы поддержать нормальную скорость потока электронов (см. часть 2). Есть данные, что именно это и происходит. Напротив, если дыхательных комплексов недостаточно, то уровень АТФ упадет и поток электронов снова затормозится. Теперь сигналом будет сочетание «низкий уровень АТФ» и «высокий уровень свободных радикалов». Теоретически такая система может различать ситуацию, когда нужно больше дыхательных комплексов, и ситуацию, когда потребность в АТФ низкая. — *Примеч. авт.*

Здесь и далее цитаты из эссе Дж. С. Холдейна «О целесообразности размера» даны в переводе Г. Э. Фельдмана.

Псалтырь 89:10.

Как соотносятся «две трети» Мака Рубнера с «тремя четвертями» Макса Клайбера? Обычно предлагают такой ответ: уровень метаболизма в пределах вида изменяется пропорционально массе в степени $\frac{2}{3}$, а показатель $\frac{1}{4}$ «всплывает» при сравнении разных видов.

На самом деле они делают определенное предсказание на этой основе. Сетевая организация обязывает отдельные митохондрии работать медленнее, чем если бы они были свободны от ограничений сети. Когда клетки растут в культуре, питательные вещества поступают им прямо из окружающей среды в большом количестве. Нет сети, нет и связанных с ней ограничений, а значит, уровень метаболизма должен расти. На этом основании Вест, Вудрафф и Браун предположили, что растущие в культуре клетки млекопитающих должны быть более метаболически активны, и подсчитали, что после нескольких поколений в культуре клетки должны содержать примерно 5000 митохондрий, а у каждой митохондрии должно быть около 3000 дыхательных комплексов. Эти цифры не соответствуют действительности. Чаще всего клетки млекопитающих адаптируются к культуральному содержанию, *теряя* митохондрии. Они переходят к образованию энергии за счет брожения. В качестве побочного продукта образуется лактат, накопление которого, как известно, препятствует росту клеток млекопитающих в культуре. Что же касается числа дыхательных комплексов в одной митохондрии, то согласно большинству оценок порядок величины составляет не 3 тысячи, а примерно 30 тысяч. Оценка Веста, Вудраффа и Брауна отличается от эмпирических оценок на порядок величины.

Авторы еще одного повторного анализа данных — Крейг Вайт и Роджер Сеймур (Аделаидский университет) — в 2003 г. пришли к похожему выводу.

«О целесообразности размера».

Произведение английского проповедника и религиозного писателя Джона Буньяна (1628–1688).

На холоде ящерицы медлительны и потому уязвимы для хищников. Глухие игуаны решили эту проблему за счет синуса кровеносной системы на макушке головы. По утрам ящерица высовывает голову из норы и сидит так некоторое время, внимательно следя, не приближаются ли хищники. В случае угрозы она тут же ныряет обратно в нору. За счет прогрева синуса она может согреться целиком и выходит из норы, только когда «чувствует себя в форме». Естественный отбор всегда готов использовать имеющуюся возможность: у некоторых ящериц этот синус связан с веками глаз, и они могут выпрыскивать кровь на хищников, особенно собак, которым этот вкус неприятен. — *Примеч. авт.*

Способность живых существ поддерживать постоянную температуру тела независимо от температуры окружающей среды также называют *гомойотермией*.

Уравнение, описывающее пропорциональное изменение уровня метаболизма, выглядит так: уровень метаболизма = aM^b , где a — характерная для вида константа, M — масса, а b — показатель степени. Константа a у млекопитающих в пять раз больше, чем у рептилий, но тем не менее уровень метаболизма изменяется пропорционально массе в обеих группах (линии параллельны). Фрактальная модель не может объяснить, почему константа a отличается у разных видов, иными словами, почему уровень метаболизма в состоянии покоя и плотность капилляров в разных органах отличаются у млекопитающих и пресмыкающихся. Не может она объяснить и возникновение эндотермности. Объяснение опять-таки связано с тем, что для большей аэробной выносливости ткани нужно больше кислорода: это та самая движущая сила, которая ведет к архитектурным перестройкам мышц и органов тела, а значит, и фрактальных сетей. — *Примеч. авт.*

При дыхании АТФ образуется из АДФ и фосфата, а при клеточной работе процесс идет в обратную сторону. Если все запасы АДФ и фосфата в клетке уже превратились в АТФ, то наблюдается нехватка исходных материалов, а значит, дыхание должно остановиться. После того как клетка потребляет некоторое количество АТФ, образуется АДФ и фосфат, и дыхание начинается снова. Это значит, что скорость дыхания связана с потребностью в АТФ.

Некоторые сумчатые, например кенгуру, могут перемещаться с большой скоростью, несмотря на низкий уровень метаболизма в состоянии покоя. Дело в том, что прыгать легче, чем бежать. Когда кенгуру прыгают, потребление кислорода снижается с увеличением скорости, так что они могут прыгать все быстрее и быстрее, не потребляя при этом все больше кислорода. Прыжки — более эффективный способ передвижения, так как при этом используется упругое восстановление, а оно до некоторой степени не связано с аэробным сокращением мышц. — *Примеч. авт.*

С точки зрения абсолютного большинства эволюционных биологов, единицей эволюции все-таки является популяция, а не особь, ген или вид. Эволюционные изменения происходят на популяционном уровне и заключаются в постепенном, от поколения к поколению, изменении частот встречаемости определенных фенотипов (а значит, и генотипов). Единицей выживания при отборе является особь (или группа особей в случае так называемого группового отбора). Отбор идет по целостным фенотипам (а не по отдельным признакам), а отбираются целостные генотипы (а не отдельные гены) (см., например, Futuyma, 2005; Северцов, 2005). — *Примеч. науч. ред.*

У идей Маргулис есть и страстные приверженцы. Многие из них, наверное, полагают, что раз уж она однажды оказалась прорицательницей и доказала, что практически все ее коллеги заблуждались, то права и на этот раз. Другой мой герой, Питер Митчелл, революционизировал биохимию, но к концу его жизни выяснилось, что он абсолютно неправильно понимал целый ряд аспектов своей собственной теории. Так и тут. Боюсь, что, сбрасывая неodarвинизм со счетов, Маргулис просто ошибается. — *Примеч. авт.*

Каспазный каскад усиливает сигнал за счет действия ферментов. Фермент — это катализатор, он действует на субстрат реакции, но сам не меняется, что позволяет ему действовать на множество субстратов. Если эти субстраты сами являются ферментами, которые активировал первый фермент, то каждый шаг усиливает ответ. Если первый фермент активирует 100 вторичных ферментов, а каждый из них активирует 100 «ферментов-палачей», то мы имеем армию из 10 000 палачей. Это тоже ферменты, и каждый из них наносит больше одного удара. Добавьте еще один промежуточный шаг, и вы получите миллионную армию каспаз. — *Примеч. авт.*

Надо признать, что некоторые формы внешнего пути апоптоза, опосредуемые «рецепторами смерти», идут в обход митохондрий. Тем не менее они, скорее всего, являются усовершенствованными вариантами исходного пути, который, вероятно, был связан с митохондриями, иначе было бы трудно объяснить, почему с ними связано подавляющее число форм внешнего пути.

Как мы говорили в части 4, образования большого числа свободных радикалов при блокировании цепи можно избежать. Для этого нужно разобщить поток электронов и производство АТФ (см. также часть 2). Протонный градиент рассеивается в виде тепла, и образуется меньше свободных радикалов. Это явление могло способствовать возникновению эндотермности.

Не все гены кодируют белки. Есть гены, конечные продукты которых — молекулы РНК. Самые распространенные из них это транспортные РНК (тРНК) и рибосомальные РНК (рРНК). Оба типа молекул задействованы в процессе белкового синтеза. тРНК доставляет аминокислоты к рибосоме. В рибосоме в этот момент уже находится информационная РНК (иРНК), последовательность каждых трех «букв» которой кодирует одну аминокислоту. Основная роль тРНК — обеспечивать соответствие между кодом иРНК и аминокислотой. Каждый тип тРНК связывается только с одной аминокислотой и распознает только один «трехбуквенный» код иРНК. Поэтому мутация в гене, кодирующем какую-либо тРНК, приведет к очень серьезному нарушению белкового синтеза в клетке или в организме в целом — в белковые цепочки будут подставляться «неправильные» аминокислоты. Не менее важна роль рРНК, которая служит структурным компонентом рибосом и состоит из двух субъединиц — большой и малой. Большая субъединица рРНК является рибозимом (РНК-энзимом). Она катализирует формирование химической связи между аминокислотами, объединяющимися в белковую молекулу. Поэтому мутация в гене, кодирующем рРНК, также приведет к тяжелым последствиям. — *Примеч. науч. ред.*

Вот что пишет Брайан Сайкс в книге «Семь дочерей Евы»: «Мутации в контрольном участке не элиминируются именно потому, что контрольный участок не имеет специфической функции. Они нейтральные. Такое впечатление, что этот участок ДНК нужен для того, чтобы митохондрии могли правильно делиться, но его точная последовательность при этом не имеет большого значения».

На самом деле у современных людей все-таки есть похожая последовательность, но только в ядерной ДНК. Эта последовательность (*numt*) очень давно переместилась из митохондрий в ядро. Ее можно считать «ископаемой ДНК» — она относительно мало изменилась, так как скорость мутаций генов в ядре примерно в 20 раз ниже, чем в митохондриях.

Земельная опись Англии времен Вильгельма Завоевателя.

Это относится и к якобы нейтральному контрольному участку: если рекомбинации не происходит, то весь митохондриальный геном является единым блоком, и последовательности контрольного участка могут выбраковываться неслучайным образом, потому что они связаны с участками, которые так подвержены действию отбора. На самом деле, было бы удивительно, если бы контрольный участок не подвергался непосредственному действию отбора, так как он связывает факторы, отвечающие за транскрипцию митохондриальных белков, а это почти так же важно, как и само их существование. Если бы их нельзя было транскрибировать по мере необходимости, они были бы абсолютно бесполезны. В 2004 г. Уоллес и его коллеги показали, что некоторые мутации, затрагивающие контрольный участок, действительно могут иметь отрицательные последствия, в том числе связанные с болезнью Альцгеймера.

Внимательные читатели, наверное, заметили дилемму, которую впервые сформулировал Иан Росс (Калифорнийский университет в Санта-Барбаре). Митохондрии адаптированы к работе с ядерными генами *неоплодотворенного* ооцита. После оплодотворения все меняется: теперь приходится считаться и с отцовскими генами. Чтобы не потерялась адаптация митохондрий к ядерным генам, материнские гены должны возобладать над отцовскими (этот процесс называется импринтингом). Материнский импринтинг отмечен для многих генов, но кодируют ли какие-то из них митохондриальные белки, непонятно. Росс предсказывает, что это должно быть так, и в данный момент изучает митохондриальный импринтинг у грибов.

Толкин Дж. Р. Властелин колец / Перевод В. С. Муравьева и А. А. Кистяковского.

Самая большая зарегистрированная продолжительность жизни человека — 122 года. Столько прожила француженка Жанна Кальман, умершая в 1997 г. В 1965 г., когда ей было 90, Жанна Кальман, оставшись без наследников, заключила сделку со своим поверенным: он должен был ежегодно выплачивать ей определенную сумму и унаследовать ее квартиру. Увы, поверенный скончался в 1995 г. через тридцать лет после заключения договора (полная стоимость квартиры была выплачена через 10 лет), а его жене пришлось продолжать платить.

Поддержание статуса-кво также связано с концентрацией кислорода в тканях. В части 4 мы отметили, что уровень кислорода в тканях примерно одинаков во всем животном царстве и составляет около 3–4 килопаскалей. Это означает, что как концентрация кислорода, так и концентрация антиоксидантов в клетке сбалансированы так, чтобы поддерживать примерно постоянное окислительно-восстановительное состояние. Чуть позже, в части 7 книги, мы увидим причину этого.

Законы Менделя определяют характер наследования «нормальных» генов (то есть генов в ядре). Согласно им, вероятность передачи генетической особенности или болезни можно подсчитать, принимая во внимание вероятность того, что особь случайным образом унаследует одну из двух копий гена от каждого из родителей. На самом деле некоторые митохондриальные заболевания все же подчиняются законам Менделя, так как они связаны с ядерными генами, которые кодируют белки, предназначенные для транспортировки в митохондрии. — *Примеч. авт.*

Гены у всех людей одинаковые, но могут быть разные аллели одного и того же гена. —
Примеч. науч. ред.

В книге «Автостопом по галактике».