

50 ИДЕЙ,
о которых нужно знать
ГЕНЕТИКА



МАРК ХЕНДЕРСОН

Марк Хендерсон

ГЕНЕТИКА



50 ИДЕЙ,
о которых нужно знать

 phantom press

Оглавление

Вступление	3	ПОЛ, ИСТОРИЯ И ПОВЕДЕНИЕ	
КЛАССИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА		22 Генетика поведения	88
01 Теория эволюции	4	23 Интеллект	92
02 Законы наследования	8	24 Раса	96
03 Гены и хромосомы	12	25 Генетическая история	100
04 Генетика эволюции	16	26 Генетическая генеалогия	104
05 Мутации	20	27 Гены пола	108
06 Половое размножение	24	28 Закат мужчин?	112
		29 Борьба полов	116
		30 Гомосексуальность	120
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ		ГЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	
07 Гены, белки и ДНК	28	31 Генетическая дактилоскопия	124
08 Двойная спираль	32	32 ГМ-растения	128
09 Расшифровка кода жизни	36	33 ГМ-животные	132
10 Генетическая инженерия	40	34 Эво-дево	136
ГЕНОМ		35 Стволовые клетки	140
11 Чтение генома	44	36 Клонирование	144
12 Геном человека	48	37 Клонирование человека	148
13 Уроки генома	52	38 Генная терапия	152
ПРИРОДА И ВОСПИТАНИЕ		39 Генетическое тестирование	156
14 Генетический детерминизм	56	40 Персонализированные лекарства	160
15 Эгоистичные гены	60	41 Дизайнерские дети	164
16 Чистая доска	64	42 Дивные новые миры	168
17 Природа через воспитание	68	43 Гены и страхование	172
		44 Патентование генов	176
ГЕНЫ И БОЛЕЗНИ		НОВАЯ ГЕНЕТИКА	
18 Генные болезни	72	45 Мусорная ДНК	180
19 Охота за генами	76	46 Вариация числа копий	184
20 Рак	80	47 Эпигенетика	188
21 Супермикробы	84	48 РНК-революция	192
		49 Искусственная жизнь	196
		50 Нормы не существует	200
		Словарь терминов	204
		Предметный указатель	206

Вступление

Мы живем в эпоху революционных перемен в представлениях о природе человека. С тех пор как наш вид научился сложному мышлению, люди задавались вопросами о том, откуда мы появились; почему мы ведем себя так, а не иначе; как работают наши тела в болезни и здравии и почему мы так похожи и одновременно столь поразительно отличаемся друг от друга. Философия и психология, биология, медицина и антропология, даже религия пытались ответить на эти вопросы, и порой успешно. Но до недавнего времени нам не хватало фундаментальной части головоломки, влияющей на все аспекты человеческого существования, — генетического кода.

Генетика — молодая наука. Прошло чуть больше пятидесяти лет, с тех пор как Уотсон и Крик раскрыли «секрет жизни» — структуру молекулы ДНК, в которой записаны инструкции для работы клеток. Первая, неполная, версия человеческого генома была опубликована в 2001 году. Однако генетика, несмотря на свою молодость, уже изменила наше понимание жизни на Земле, а генные технологии меняют саму нашу жизнь.

Генетика пролила новый свет на нашу историю, доказав факт эволюции и позволив нам проследить, как первые люди расселились из Африки по всему миру. Она дала нам новые инструменты для доказательства вины или невинности. И она объясняет, как наша индивидуальность формируется под действием природы и воспитания. И сегодня мы стоим на пороге новой эры — эпохи генной медицины, когда лечение будет основываться на генетическом профиле пациента, запасные ткани будут выращивать из стволовых клеток, вредные мутации исправлять с помощью генной терапии, а наследственные риски определять заранее.

Но эти необыкновенные возможности в то же время ставят перед нами этические проблемы. Благодаря генной инженерии, клонированию, генетической дискриминации и «дизайнерским» детям кажется, что ДНК несет в себе не только генетическую информацию, но и массу противоречий.

Мы, конечно, не просто сумма наших генов. Уже ясно, что те части нашего генома, которые окрестили «мусорной ДНК», не менее, а, возможно, и более важны, чем «полезная ДНК». И чем больше мы узнаем о генетике, тем понятнее становятся другие факторы, влияющие на нас, — образ жизни, окружающая среда, взаимодействия с людьми.

Без генетики мы видели мир одним глазом. Нам необыкновенно повезло, что мы живем в эпоху, когда человечество наконец может смотреть на мир в оба глаза.

01 Теория эволюции

Чарлз Дарвин: «Есть величие в этом воззрении, по которому... из такого простого начала развилось и продолжает развиваться бесконечное число самых прекрасных и самых изумительных форм»

«Ничто в биологии, — писал генетик Феодосий Добржанский, — не имеет смысла кроме как в свете эволюции». Эти слова особенно справедливы для области, в которой работал сам Добржанский. Несмотря на то что Чарлз Дарвин не имел никакого представления о генах или хромосомах, их концепция, как и все прочие, что будут описаны в этой книге, берет начало в его гениальных идеях о жизни на Земле.

Согласно теории естественного отбора Дарвина, отдельные организмы наследуют черты своих родителей, однако этот процесс наследования сопровождается небольшими и непредсказуемыми изменениями. Те изменения, что способствуют выживанию и размножению, со временем распространяются по популяции, тогда как негативные изменения постепенно исчезают.

Как часто бывает с истинно великими идеями, концепция движимой естественным отбором эволюции обладает изящной простотой, делающей ее очевидной. Когда биолог Томас Генри Хаксли (Гексли) впервые услышал о гипотезе Дарвина, он воскликнул: «Насколько же глупо было не догадаться об этом!» Поначалу настроенный скептически, Хаксли обратился в ярого сторонника эволюции, заработав прозвище «бульдог Дарвина».

Аргумент разумного замысла До эпохи Дарвина натурфилософы много столетий пытались объяснить необыкновенное разнообразие жизни на Земле. Традиционный вывод, конечно же, сводился

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1802

Уильям Пейли (1743–1805) использует аналогию часовщика для объяснения аргумента разумного замысла. Жан Батист Ламарк (1744–1829) формулирует теорию наследования приобретенных признаков

1842

Чарлз Дарвин (1809–1882) в письме Чарлзу Лайелю описывает основные принципы эволюции в результате естественного отбора

к сверхъестественному: жизнь, во всем ее разнообразии, сотворена Богом, и свойства, благодаря которым организм занимает свою экологическую нишу, есть часть глобального плана Создателя.

«Аргумент разумного замысла» восходит, по крайней мере, к римскому оратору Цицерону, но обычно его связывают с именем английского священника Уильяма Пейли. В своем трактате 1802 года он сравнил жизнь во всем ее сложном устройстве с часами, которые путник случайно находит во время прогулки по пустоши. Существование часов подразумевает существование часовщика. Эта идея была быстро принята научным сообществом — даже Дарвин придерживался ее в начале своей карьеры.

Однако уже в XVIII веке философ Дэвид Юм поставил вопрос: кто создал создателя? Отсутствие очевидного естественно-научного объяснения не является причиной для прекращения поисков ответа. Люди, которые используют этот аргумент, от Пейли до сегодняшних креационистов, отстаивающих «разумный замысел», фактически говорят: «Я не понимаю, значит, это дело рук Бога». Такой образ мыслей не заменяет науку.

Приобретенные признаки Если Пейли рассуждал о часовщике, то Жан Батист Ламарк рассматривал проблему с куда большим интеллектуальным любопытством. Он предположил, что организмы происходят друг от друга, а различия между ними возникают в результате небольших изменений в каждом поколении. И это была первая теория эволюции.

Бульдог Дарвина

Т. Г. Хаксли заработал свое прозвище «бульдог Дарвина» на собрании Британской ассоциации продвижения науки, где он защищал теорию Дарвина в споре с Сэмюэлем Уилберфорсом, епископом Оксфордским, сторонником «аргумента разумного замысла». Стенографических записей того собрания не существует, но известно, что Уилберфорс начал насмехаться над соперником, спрашивая, по какой линии, отцовской или материнской, тот произошел от обезьяны. Хаксли ответил, что он «скорее готов вести свое родство от обезьяны, чем от культурного человека, который использует дары просвещения и красноречия для того, чтобы служить лжи и предрассудкам».

1858

Дарвин и Альфред Рассел Уоллес (1823–1913) представляют Королевскому обществу теорию естественного отбора

1859

Чарлз Дарвин публикует «О происхождении видов»

У Ламарка двигателем эволюции было наследование приобретенных признаков: произошедшие в результате воздействия среды анатомические изменения передаются потомству. Сын кузнеца унаследует мышцы, которые его отец накачал у наковальни; жирафы вытягивают шею, чтобы дотянуться до высоких веток, что приводит к удлинению шеи у их потомства.

Сейчас теорию Ламарка принято высмеивать, в немалой степени из-за того, что в 1930-е годы ее придерживался биолог Трофим Лысенко, ходивший в фаворитах у Сталина. Он утверждал, что пшеницу можно «научить» выдерживать заморозки, и именно это стало причиной массового голода в Советском Союзе. Идеи Ламарка иногда даже называют ересью. Однако, хотя он и ошибался в отношении механизма эволюции, общая идея была правильной. Он понял, что биологические признаки наследуются, — очень важный факт. Ламарк ошибался только в вопросе механизмов эволюции.

«О происхождении видов» Истинный механизм эволюции был вскоре прояснен Дарвином. В первой половине 1830-х годов он путешествовал на судне «Бигль» в качестве натуралиста и «джентльмена-компаньона» капитана Роберта Фицроя. Это

путешествие позволило Дарвину подробно изучить флору и фауну Южной Америки. Его особенно вдохновили расположенные к западу от Эквадора Галапагосские острова, каждый из которых был домом для слегка отличающихся видов вьюрка. Сходства и различия этих птиц заставили Дарвина задуматься о родстве видов и предположить, что со временем птицы приспособились к условиям среды каждого острова.

Дарвин не согласился с Ламарком в отношении механизма эволюции. Экономист Роберт Мальтус (1766–1834) описал, как рост популяций приводит к конкуренции за ресурсы, и Дарвин применил этот принцип к биологии. Случайные отличия, помогающие организму конкурировать за пищу и половых партнеров, помогают ему выжить и передать удачные признаки потомству. Однако отличия, оказывающие негативное влияние на выживаемость, со временем

Всего лишь теория

Креационисты часто пренебрежительно отзываются об эволюции как о «всего лишь теории», словно это определение подтверждает научную обоснованность их собственных взглядов. Если оно что и подтверждает, то лишь их полное непонимание науки, в которой понятие «теория» — вовсе не догадка. Научная теория — это гипотеза, подтвержденная всеми доступными данными. Эволюция абсолютно удовлетворяет этому определению: ее поддерживают данные генетики, палеонтологии, анатомии, зоологии, ботаники, геологии, эмбриологии и многих других наук. Если бы теория эволюции была неверна, нам пришлось бы пересмотреть практически все, что мы знаем о биологии. Теория эволюции аналогична теории гравитации — это не просто идея, с которой можно соглашаться или не соглашаться, но лучшее существующее объяснение наблюдаемых фактов.

исчезнут, поскольку их носители будут подавлены более приспособленными к окружающим условиям особями. Окружающая среда не вызвала изменения, но отбирала их.

Подтекст теории естественного отбора был жесток. Естественный отбор работает без цели и не уделяет особого внимания человеческой жизни. Единственное, что имеет значение, как сказал Герберт Спенсер, — это «выживание наиболее приспособленных».

Дарвин сформулировал свои идеи в 1842 году, но не публиковал их еще семнадцать лет, опасаясь, что его работу осмеют, как случилось с вышедшим в 1844 году памфлетом «Следы естественной истории творения», в котором автор утверждал, что виды могут переходить друг в друга. Однако через два года после того, как Дарвин начал описывать свою теорию, в 1858 году, он получил письмо от Альфреда Рассела Уоллеса, молодого натуралиста, пришедшего к сходным выводам. После совместного выступления с Уоллесом в Лондонском Линнеевском обществе Дарвин в 1859 году издал «О происхождении видов».

Натуралисты из рядов церкви, включая учителей Дарвина — Адама Седжвика и Джона Стивенса Генслоу, были возмущены новой теорией. Другим критиком был Роберт Фицрой, считавший, что старый друг воспользовался его добротой для продвижения идей, близких атеизму. Но теория Дарвина была с энтузиазмом принята молодыми интеллектуалами, которые осознали не только важность теории эволюции, но и возможность ее использования для борьбы с научным сообществом, находящимся под сильным влиянием церкви.

После 1859 года теория не раз обновлялась, в том числе и самим Дарвином. В «Происхождении человека» (1871) он описал, как половые предпочтения, наравне с окружающей средой, могут служить двигателем эволюции, и ввел в научный лексикон понятие «половой отбор». Но центральный принцип взаимосвязи всех видов и их происхождения друг от друга в результате случайных изменений, передающихся дальше (если они полезны для выживания или размножения), стал каркасом, удерживающим всю биологию. А теория эволюция стала красугольным камнем генетики.

«Эволюция в результате естественного отбора — это единственная известная нам теория, которая в принципе способна объяснить существование организованной сложности»

Ричард Докинз

В сухом остатке
Естественный отбор
приводит к появлению
НОВЫХ ВИДОВ

02 Законы наследования

Уильям Кастл: «Открытие, которое, без сомнения, является одним из великих в биологии и величайшим в изучении наследственности, было сделано Грегором Менделем, австрийским монахом, в его монастырском садике около сорока лет назад»

Несмотря на гений Чарльза Дарвина, его теории не хватало важной части — она не объясняла индивидуальные различия, которые должны передаваться от поколения к поколению. Сам Дарвин придерживался идеи пангенезиса, согласно которой признаки родителей сливались в потомстве. В этом вопросе, как Ламарк в вопросе приобретенных признаков, Дарвин ошибался. Если бы только он прочитал статью своего современника, моравского монаха Грегора Менделя!

В 1856 году, когда Дарвин начал работу над книгой «О происхождении видов», Мендель начал свои удивительные эксперименты в саду августинского монастыря Святого Фомы в Брюнне (сейчас — Брно в Чешской Республике). В течение семи лет он размножил более 29 000 растений гороха, и результаты его работы — когда их наконец-то заметил мир — сделали его основателем современной генетики.

Эксперименты Менделя Ботаники давно знали, что некоторые растения «размножаются в чистоте», то есть их признаки, например высота или цвет, всегда передаются следующему поколению. Мендель использовал это свойство в своем исследовании изменчивости: он отобрал семь размножающихся в чистоте сортов гороха, или фенотипов, и скрестил их для получения гибридов. Например, Мендель скрещивал линии гороха, которые всегда давали гладкие семена, с линиями, дающими морщинистые семена; пурпурные цветы — с белыми; высокие стебли — с короткими. В следующем поколении, которое

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1856

Грегор Мендель (1822–1884) начинает опыты по скрещиванию гороха

1865

Мендель представляет законы наследования Обществу естественной истории Брюнна

Менделевское наследование у человека

База данных «Менделевское наследование у человека онлайн» (OMIM) содержит более 12 000 человеческих генов, которые предположительно передаются по менделевским законам с доминантной и рецессивной аллелями. На момент выхода книги 387 генов были секвенированы и соотнесены с конкретными фенотипами, включая нейтральные признаки, например цвет глаз, и такие

нарушения, как болезни Тея-Сакса и Хантингтона. Известно, что несколько тысяч других фенотипов также наследуются по Менделю, однако участки генома, отвечающие за эти признаки, еще нужно идентифицировать или картировать. Примерно 1% новорожденных страдает от менделевских заболеваний, являющихся результатом изменчивости единственного гена.

генетики называют F_1 , оставался только один признак — у потомства всегда были либо гладкие семена, либо пурпурные цветы, либо высокие стебли. Признаки родителей не сливались, как предполагали приверженцы теории пангенезиса, — один признак всегда преобладал над другим.

Затем Мендель отобрал гибриды и провел самоопыление. В поколении F_2 признак, который, казалось бы, исчез, возвращался. Примерно 75% семян гороха были гладкими, а оставшиеся 25% были морщинистыми. Во всех семи гибридах возникало одно и то же соотношение 3:1. Результаты были настолько точными, что позднее ученые заподозрили подлог. Сейчас открытые Менделем принципы многократно доказаны, но вполне вероятно, что Мендель рано осознал важность получающегося соотношения и прекратил эксперименты, получив красивые цифры.

Мендель понял, что фенотипы передавались двоякими «факторами» — сейчас мы называем их генами, — часть из которых является доминантной, а часть — рецессивной. Родительские растения

Первый эксперимент



Второй эксперимент с использованием потомства, полученного в первом



1900

Хуго де Фриз, Карл Корренс и Эрих фон Чермак повторяют открытие Менделя

размножались в чистоте потому, что они несли два доминантных гена для гладких семян или два рецессивных гена для морщинистых; в терминах генетики они были гомозиготными. Их скрещивание давало гетерозиготное потомство, наследовавшее один ген каждого типа. Доминантный ген преобладал над рецессивным, и все потомство давало гладкие семена.

В поколении F_2 возможны три случая. Примерно четверть растений будет нести два гена гладкого семени и, следовательно, будет давать гладкие семена. Половина будет иметь по одному гену каждого типа и тоже давать гладкие семена, поскольку этот ген является доминантным. Еще четверть растений унаследует два гена морщинистых семян и будет давать морщинистые семена: такой рецессивный фенотип может возникнуть только в отсутствие доминантных генов.

Законы Менделя На основе своих результатов Мендель вывел два основных закона наследования (чтобы избежать путаницы, я буду пользоваться языком современной генетики, а не Менделя). Первый закон Менделя — закон расщепления признаков. Он заключается в том, что гены имеют два варианта, или две аллели, влияющие на фенотип, например форму семян (или цвет глаз у людей). Аллели, определяющие фенотипический признак, наследуются по одной от каждого родителя. Если наследуются разные аллели, одна из них является доминантной и проявляется, тогда как другая является рецессивной и никак не проявляется.

Второй принцип получил название закона независимого наследования: наследование одного признака не влияет на наследование другого. Например, на гены, кодирующие форму семян, никак не влияют гены, кодирующие цвет семян. Каждый менделевский признак будет передаваться в соотношении 3:1 в соответствии со схемой доминирования генов.

Взаимодействие аллелей

Не все признаки, управляемые единственным геном, подчиняются законам Менделя. Некоторые гены характеризуются неполным доминированием, то есть фенотип гетерозиготного организма, несущего по одной копии доминантной и рецессивной аллели, будет промежуточным. Гвоздики с двумя аллелями, кодирующими красные цветы, будут красными; гвоздики с двумя аллелями, кодирующими белые цветы, будут белыми; гвоздики с двумя разными аллелями будут розовыми. Гены также могут быть кодоминантными. В этом случае у гетерозигот будут проявляться оба признака. По этому принципу работают группы крови человека: аллель 0 является рецессивной, а А и В — кодоминантными. В результате А и В подавляют 0, но человек, унаследовавший одну аллель А и одну аллель В, будет иметь группу крови АВ.

Оба закона Менделя не совсем точные. Некоторые фенотипы связаны и часто наследуются совместно, например голубые глаза и светлые волосы у исландцев. Более того, не все признаки укладываются в красивую схему доминирования, как было у монастырского гороха. Но эти законы являются очень хорошей отправной точкой.

Гены, расположенные в разных хромосомах, действительно наследуются независимо — согласно второму закону, и существует множество болезней, подчиняющихся первому закону. Такие нарушения называются менделевскими (или генными) заболеваниями, и к ним относится, например, болезнь Хантингтона, которая всегда проявляется у людей, несущих одну копию доминантного мутированного гена. Муковисцидоз вызывается рецессивной мутацией и опасен, только если человек унаследовал от каждого из родителей по одной рецессивной аллели.

Отказ, невежество и повторное открытие Мендель прочитал свою статью о наследовании в Обществе естественной истории Брюнна в 1865 году. Она была опубликована через год. Но тогда как работа Дарвина стала сенсацией, статью Менделя практически никто не прочел, а те, кто все-таки прочитал, не поняли ее значимости. Работа Менделя вышла в сборнике, в котором статьи рецензировал именно Дарвин, но как раз работу, которая, по сути, подводила основу под его теорию, он пропустил. В 1868 году Менделя выбрали настоятелем, и он оставил свою работу с горохом, хотя и сохранил убежденность в ее важности. Незадолго до своей смерти в 1884 году он сказал: «Моя научная работа принесла мне глубокое удовлетворение, и я уверен, что вскоре ее оценит весь мир».

Он оказался прав. В XX веке Хуго де Фриз, Карл Корренс и Эрих фон Чермак независимо друг от друга разработали теории, близкие теории наследования Менделя, и признали его первенство. Родилась новая наука.

Менделизм добавил в созданную Дарвином теорию недостающие детали

Рональд Фишер

В сухом остатке
Гены бывают доминантные и рецессивные

03 Гены и хромосомы

К. Х. Уоддингтон: «Теория хромосомы Моргана — истинный прорыв воображения, сравнимый с открытиями Галилео и Ньютона»

Когда в 1908 году Т. Х. Морган (1866–1945) начал экспериментировать с плодовыми мушками, он не был приверженцем ни Дарвина, ни Менделя. Хотя Морган и признавал, что биологическая эволюция существует в некоторой форме, он сомневался в естественном отборе и менделевском наследовании как ее механизмах. Однако полученные результаты убедили его в правильности обеих теорий и позволили открыть клеточную структуру, благодаря которой признаки передаются от поколения к поколению.

Морган не только доказал, что фенотипы наследуются в соответствии с законами Менделя, но и показал, что единицы наследственности находятся в хромосомах. Эти структуры, расположенные в ядре клетки, которых у человека 23 пары, были открыты в 1840-х годах, но их функция оставалась загадкой. В 1902 году биолог Теодор Бовери и генетик Уолтер Саттон независимо друг от друга предположили, что хромосомы могут содержать материал наследственности, чем вызвали жаркую полемику. Несмотря на то что Морган сомневался в их гипотезе, его плодовые мушки положили конец всем спорам. Морган получил материальные доказательства, завершившие менделевскую революцию.

Область науки, которую перевернул Морган, обрела название. Мендель называл коды наследуемых признаков «факторами». В 1889 году Хуго де Фриз, еще не повторив открытие монаха, использовал для описания «мельчайшей частицы, соответствующей наследуемой характеристике» термин «панген». В 1909 году Вильгельм Йохансон придумал более изящное слово — ген, а заодно «генотип» — для описания генетического строения организма и «фенотип» — для описания признаков,

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1840-е

Открытие хромосом

определяемых генами. Уильям Бейтсон, английский биолог, объединил его термины в название новой науки — генетика.

Нити жизни Сейчас мы знаем, что хромосомы представляют собой нити, состоящие из хроматина — комбинации ДНК и белков. Они располагаются в ядре и несут основную часть генетической информации (небольшое количество ее содержится в митохондриях и хлоропластах). Обычно хромосомы изображают как две связанные посерединке палочки, однако такую форму они принимают только при делении клетки. А остальное время они выглядят как длинные нити, напоминающие ожерелье из ниток. Гены — это цветные вкрапления, вплетенные в ожерелье.

У разных организмов разное число хромосом, и они практически всегда парные: особь наследует одну хромосому от матери, а вторую — от отца. Только в половых клетках, или гаметах (у животных это яйцеклетки и сперматозоиды), содержится одна копия хромосомы. Обычно парные хромосомы называют аутосомами (у человека их 22 пары), и у большинства животных также есть половые хромосомы, которые могут различаться у самцов и самок. В случае человека наследование двух X-хромосом приводит к рождению девочки, наследование одной X-хромосомы и одной Y-хромосомы — к рождению мальчика.

В 1880-х годах благодаря появлению красителей для хроматина эмбриолог и цитолог Эдуард ван Бенеден увидел, что материнская и отцовская хромосомы в ходе клеточного деления разделены. Это открытие позволило Бовери и Саттону предположить, что хромосомы играют важную роль в менделевском наследовании. Если гены

Хромосомные болезни

Наследственные заболевания не всегда вызываются мутациями определенных генов; они также могут вызываться нарушениями хромосом — анеуплоидиями. Например, люди, страдающие синдромом Дауна, унаследовали три копии хромосомы 21 вместо двух. Дополнительная хромосома приводит к задержке развития, характерному внешнему виду и повышенному риску заболеваний сердца

и раннего приобретенного слабоумия. Анеуплоидии других хромосом практически всегда приводят к гибели плода до появления на свет. Они часто являются причинами выкидышей и бесплодия, и сейчас стало возможным отслеживать такие дефекты эмбрионов в ходе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для увеличения шансов на успешную беременность.

1902

Теодор Бовери (1862–1915) и Уильям Саттон (1877–1916) предполагают, что хромосомы несут генетический материал

1910

Т. Х. Морган (1866–1945) доказывает, что хромосомы лежат в основе наследования

Люди и другие животные

У людей 23 пары хромосом — 22 аутосомы и половые хромосомы X и Y. Однако до 1955 года считалось, что у нас 24 пары хромосом, как у наших ближайших родственников — шимпанзе и других человекообразных приматов. Эта точка зрения была опровергнута Альбертом Леваном и Джо-Хином Тжио, которые благодаря новым технологиям микроскопии показали, что у человека 23 пары. Изучение хромосомы 2 показало, что она образовалась в результате слияния двух меньших хромосом, которые до сих пор существуют у шимпанзе. Это слияние как раз и есть одно из эволюционных событий, превративших нас из обезьян в людей.

содержатся в отдельных хромосомах, наследуемых от каждого родителя, это объясняет, почему рецессивные признаки проявляются в последующих поколениях.

Мушка Правоту Бовери и Саттона доказал один из их наиболее громогласных критиков — Морган. Его инструментом послужила скромная плодовая мушка *Drosophila melanogaster*, чье латинское имя означает «чернобрюхая любительница росы». Самки могут откладывать по 800 яиц в день, и их быстрый репродуктивный цикл, дающий новое поколение каждые две недели, позволил лаборатории Моргану скрестить миллионы насекомых и исследовать пути наследования.

Глаза дрозофилы обычно красные, но в 1910 году Морган обнаружил единственного белоглазого самца. Когда он

скрестил самца с обычной красноглазой самкой, все их потомство (поколение F_1) было красноглазым. Этих мушек затем скрестили друг с другом, и в поколении F_2 вернулись рецессивные признаки Менделя. Проявился белоглазый фенотип, но только примерно у половины самцов и ни у одной самки. По-видимому, такой результат был связан с полом.

У людей пол определяется хромосомами X и Y: женщины несут набор XX, мужчины — XY. Яйцеклетки всегда содержат X, тогда как сперматозонды могут содержать как X, так и Y. Поскольку X-хромосома влияет на пол плодовых мушек таким же образом, Морган предположил, что его результаты имеют смысл, если мутантный ген, делающий глаза белыми, является рецессивным и содержится в X-хромосоме.

Полученные Морганом данные о генах и их расположении на хромосомах помогли превратить биологию в экспериментальную науку

Эрик Кандел

В поколении F_1 все мушки были красноглазыми, поскольку они унаследовали от красноглазой самки X-хромосому и, следовательно, доминантный ген красноглазости. Все самки несли рецессивный ген, но он не проявлялся. У самцов его не было.

В поколении F_2 все самки были красноглазыми, поскольку они получили одну X-хромосому с доминантным геном от красноглазого отца. Даже если их матери несли и передали мутантную

X-хромосому, белоглазость у них не проявилась, поскольку признак рецессивный. Однако половина самцов F_2 , получившие мутантную X-хромосому от матерей, оказались белоглазыми: у них не было второй X-хромосомы, способной подавить проявление рецессивного гена.

Морган открыл очень важный принцип. Многие заболевания человека, включая гемофилию и мышечную дистрофию Дюшенна, передаются сцепленно с полом: ответственные за это гены лежат в X-хромосоме, и в результате эти заболевания проявляются практически исключительно у мужчин, у которых нет второй X-хромосомы.

Сцепление генов Команда Моргана продолжила изучение дрозофилы и обнаружила десятки признаков, передаваемых через хромосомы. Сцепленные с полом мутации было проще всего обнаружить, но вскоре стало возможным картировать гены (то есть определять их местоположение) и на аутосомах. Гены, лежащие на одной хромосоме, часто наследуются вместе. Наблюдая, как часто определенные признаки наследовались совместно, «дрозофилисты» Моргана смогли доказать, что некоторые гены содержатся в одной хромосоме, и даже рассчитать относительное расстояние между ними. Чем ближе расположены гены, тем с большей вероятностью они будут наследоваться вместе. Данная концепция, носящая название «сцепление генов», до сих пор является ключевым инструментом поиска генов, вызывающих болезни.

Морган ошибался в отношении Менделя, Бовери и Саттона и даже Дарвина. Но он не упорствовал в своей неправоте. Вместо этого он использовал экспериментальные данные для развития фундаментальной идеи. Его «обращение» демонстрирует одно из важнейших свойств науки: в отличие от политики, в науке при появлении новых фактов можно поменять свое мнение.

В сухом остатке

Гены содержатся в хромосомах



04 Генетика ЭВОЛЮЦИИ

Эрнст Майр: «Новые генофонды формируются в каждом поколении, и эволюция происходит благодаря тому, что успешные особи из этих генофондов дают следующее поколение»

Сейчас общепризнано, что менделевская генетика — это механизм дарвиновской эволюции. Однако, когда теория Менделя была заново открыта, считалось, что она не совместима с теорией Дарвина. Попытки объединить две великие идеи биологии XIX века стали основным направлением в генетике XX века и привели к формулировке принципов, которые сегодня считаются фундаментом биологических наук. Разрешение этой проблемы носит название синтетической теории эволюции (иногда — современного эволюционного синтеза).

Многие биологи, продвигавшие идеи Менделя, считали, что предложенные им отдельные (или дискретные) гены противоречат постепенной эволюции, происходящей в результате естественного отбора. Им казалось, что менделевское наследование не дает достаточного количества наследуемых вариаций, для того чтобы медленный процесс отбора привел к возникновению новых видов. В результате приверженцы теории мутаций, или сальтаций (буквально — скачков), предположили, что неожиданные значительные мутации приводят к скачкообразной эволюции.

Конкурирующая школа, биометристы, соглашались с Дарвином в том, что между особями существуют значительные и непрерывные, в противоположность альтернативным, различия, и считали, что Мендель ошибался. Согласно им, наследуемые признаки не могут объяснить наблюдаемого разнообразия, если генетическая информация передается независимыми единицами, которые могут внезапно проявиться

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1859

Дарвин публикует
«О происхождении видов»

1865

Мендель открывает
законы наследования

Люди Икс

Супергерои из комиксов и фильмов про Людей Икс приобрели свои необыкновенные способности благодаря случайным генетическим мутациям — включая умение Магнето контролировать магнитные поля и способность Шторм управлять погодой. Увлекательные истории, но в научном плане полная бессмыслица, причем не только потому, что суперсилы слишком фантастичны. Объяснение существования Людей Икс основывается на ереси сальтационизма. Согласно этой гипотезе, эволюция происходит скачками, когда особи накапливают большое число мутаций и, как результат, обзаводятся новыми способностями. Популяционная генетика опровергла эту гипотезу в начале XX века: эволюция происходит за счет небольших мутаций, которые в результате естественного отбора могут приводить к значительным изменениям.

через поколение. Между организмами одного вида, не говоря уж о разных, было слишком много различий, чтобы их можно было объяснить отдельными генами.

Работы Т. Х. Моргана начали прояснять, как теории Дарвина и Менделя могут работать вместе. Его мушки показали, что мутации сами по себе не приводят к формированию новых видов, но увеличивают разнообразие внутри популяции и создают «фонд» особей с различными генами, на которых может действовать естественный отбор. В результате новое поколение генетиков осознало, что две теории могут быть объединены. Для получения доказательств они обратились к новым методам — математике и эксперименту.

Популяционная генетика Для того чтобы понять, как естественный отбор может работать по менделевским законам, необходимо было подняться выше отдельных организмов и генов. Для этого понадобилось два важных открытия. Во-первых, английский генетик Роберт Фишер понял, что большинство фенотипических признаков управляются не единственным геном, как в аккуратных опытах Менделя с горохом, а комбинацией различных генов. Используя новые статистические методы, он доказал, что такое наблюдение объясняет биометрические различия между особями, не нарушая при этом законов Менделя.

1910

Эксперименты Моргана показывают, что две теории совместимы

1924

Дж. Б. С. Холдейн (1892–1964) публикует работу о березовой пяденице

1930

Рональд Фишер (1890–1962) публикует монографию «Генетическая теория естественного отбора»

1942

Джулиан Хаксли (1887–1975) публикует книгу «Эволюция: современный синтез»

Популяционные генетики также поняли, что появление мутаций, дающих новые генетические варианты, или аллели, является лишь первым этапом эволюционного процесса. Важнее то, как эти аллели распределяются внутри популяции. Значительные мутации, которые рассматривались сальтационистами как критические, имеют мало шансов распространиться: если они не смертельны, они приводят к формированию особей, не вписывающихся в окружающую среду. Вероятность выживания и размножения таких мутаций мала. Однако небольшие выгодные мутации со временем охватят весь генофонд, поскольку их носители дадут больше потомков.

Березовая пяденица Самым известным примером является березовая пяденица. В Англии до индустриальной революции эти насекомые имели белое тело и белые пятнистые крылья, адаптивную окраску, позволявшую им оставаться незамеченными на лишайниках, покрывавших стволы деревьев. Однако в течение XIX века загрязнение от манчестерских мануфактур и других индустриальных центров привело к тому, что местные леса покрылись сажей, а лишайники погибли.

Существует темный вариант окраски березовой пяденицы, вызванный мутацией гена, отвечающего за синтез пигмента меланина. В начале XIX века такая окраска была очень редкой, около 0,01 % популяции. Это яркий пример значительной мутации, снижающей приспособленность, поскольку темные пяденицы были хорошо видны на стволах деревьев и становились легкой добычей для птиц. Однако к 1848 году уже 2 % пядениц в Манчестерском округе были черными, а к 1895 году их численность достигла 95 %. Изменение окружающей среды, то есть преобладание деревьев, почерневших от сажи, дало темной аллели адаптивное преимущество.

Английский генетик Дж. Б. С. Холдейн рассчитал, что для практического полного распространения темной аллели среди пядениц вероятность выживания и размножения черных насекомых должна быть всего в 1,5 раза выше, чем у светлых. Математики показали, что такие очень маленькие генетические изменения, даже если они незначительно увеличивают приспособленность, могут очень быстро распространиться по популяции. Естественный отбор — это мощный двигатель, подпитываемый генетикой.

Дрейф генов Естественный отбор — не единственный механизм эволюции. Гены также могут дрейфовать. Согласно менделевскому закону расщепления признаков, особь несет две копии каждого гена и передает одну из них своему потомству случайным образом. В большой популяции доля каждой аллели из поколения в поколение меняться не будет при условии, что на нее не действует давление отбора. Однако поскольку данный процесс случаен, в маленьких популяциях он может давать странные результаты. Случайные вариации наследования могут привести к тому, что один генетический вариант станет встречаться чаще, чем другой, без какого-либо естественного отбора.

Представьте себе, что у какого-то вида птиц есть две аллели, определяющие длину клюва, одна аллель отвечает за клюв покороче, другая — за клюв подлиннее. Все птицы-родители в популяции несут по одной копии каждой аллели. В большой популяции

доля каждой аллели в следующем поколении будет около 50 % — согласно закону больших чисел. Теперь представьте, что в популяции всего две родительские пары и все птицы также несут по одной копии каждой аллели. Наиболее вероятным результатом вновь будет распределение 50/50, но слишком малая выборка не может этого гарантировать. Одна аллель может оказаться преобладающей у потомства случайно. Биологи называют такой процесс «эффектом основателя» — генофонд новой колонии формируется из случайных генотипов ее основателей.

Концепция генетического дрейфа дала еще одно объяснение тому, как менделевское наследование может объяснить различия внутри и между видами без внезапных мутационных скачков. Даже в отсутствие естественного отбора наука способна объяснить эволюцию на основе генетики. Доказательства совместимости менделизма и дарвинизма продолжали накапливаться.

Видообразование

Триумфом синтетической теории эволюции стало объяснение образования новых видов. Существует четыре основных механизма видообразования, и все они основаны на частичном или полном разделении двух популяционных групп. Нередко такое разделение вызвано географией — например, рекой или горным хребтом, препятствующими скрещиванию двух групп. После изоляции, даже в отсутствие давления естественного отбора, дрейф генов приводит к тому, что популяции все больше отличаются друг от друга. Когда популяции вновь встречаются, различия между ними настолько велики, что они больше не могут скрещиваться — образовалось два разных вида.

В сухом остатке
Генетика — двигатель эволюции

05 Мутации

Герман Мёллер: «Мутации можно вызывать “искусственным” путем... мы можем противостоять недоступному Богу, отказываящему шуток за наш счет из неприступной цитадели в зародышевой плазме»

Синтетическая теория показала, что значительные мутации не являются основной движущей силой эволюции. Однако без генетических изменений эволюция невозможна. За счет естественного отбора и дрейфа происходит распространение определенных аллелей, но эти аллели должны каким-то образом отличаться от других вариантов. Генетический код должен копироваться от поколения к поколению для надежного наследования признаков, но не абсолютно точно. Небольшие ошибки копирования — маленькие мутации — представляют эволюции сырье, искры, из которых разгорается огонь. Естественный отбор раздувает искры в пламя; либо они тлеют, дрейфуя; либо искры эти не разгораются и затухают.

Эксперименты Т. Х. Моргана с дрозофилой дали выдающиеся результаты благодаря случайной мутации — мушке с белыми глазами. Команда Моргана увеличила вероятность обнаружения мутации за счет размножения миллионов насекомых, но самопроизвольные мутации встречаются очень редко, и, чтобы их найти, требуется огромное количество особей. Исследования, при которых полагались на время и удачу, были крайне трудоемкими. Однако они помогли обнаружить способ подтолкнуть эволюцию — через создание мутаций. Исследования дрозофилы перешли на новый уровень.

Прорыв сделал один из студентов Моргана — нью-йоркский еврей Герман Мёллер. Мёллер был выдающимся теоретиком, и его идеи сыграли ключевую роль в объяснении результатов исследований дрозофилы.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1910–1915

Морган демонстрирует, что хромосомы лежат в основе наследования

Но поскольку он собственноручно не проводил эксперименты, его имя редко встречалось в публикациях группы. Мёллеру не нравилось такое положение дел, человеком он был раздражительным и совсем некомандным, хотя некоторые биографы считают, что он стал жертвой антисемитизма — и в результате разругался со своим учителем и переехал в Техас, чтобы работать самостоятельно.

Рентгеновские лучи Германа Мёллера интересовали не только мутации, но и недавнее открытие Эрнста Резерфорда, расщепившего атом. Как и атомы, гены считались неделимыми. Если можно изменить атом, задумался Мёллер, то можно ли так же искусственно изменить ген? И можно ли для этого использовать радиацию? В 1923 году для проверки своей гипотезы он начал воздействовать на плодовых мушек радием и рентгеновским излучением.

Результаты первых экспериментов не оправдали надежд. Несмотря на то что рентгеновские лучи вызывали мутации, доказать это было сложно, поскольку у мутаций имелся крайне неудобный побочный эффект — насекомые становились бесплодными. И потомства, которое можно было бы исследовать, просто не появлялось. Однако в ноябре 1926 года Мёллер подобрал правильную дозу радиации. Он воздействовал рентгеновскими лучами на самцов дрозофилы и затем скрещивал их с самками, которые не подвергались облучению. Доля мутированного потомства была небывалой. В первые несколько недель Мёллер получил более 100 мутантов — половину от числа спонтанных мутаций, обнаруженных за предшествующие 15 лет.

Мёллер и Сталин

Убежденный коммунист, Мёллер в 1935 году переехал в Советский Союз, где он разработал социалистический подход к евгенике. Он утверждал, что селективное скрещивание можно использовать для социалистической инженерии и создания нового человека, более склонного следовать учениям Маркса и Ленина. Однако Сталина он не убедил: под влиянием Трофима Лысенко тот объявил генетику, основанную на идеях Менделя и Дарвина, буржуазной наукой и начал преследовать ученых, ею занимавшихся.

Среди арестованных был и Николай Вавилов, коллега Мёллера, он скончался в ГУЛАГе. Мёллер сбежал из Советского Союза прежде, чем его постигла та же участь.

1927

Герман Мёллер (1890–1967) показывает, что рентгеновские лучи могут вызывать мутации

1943

Макс Дельбрюк (1906–1981) и Сальвадор Лурия (1912–1991) доказывают, что мутации не зависят от естественного отбора

Некоторые мутации были летальными, но многие передавались последующим поколениям, как и предсказывал Мендель. Мёллер заметил разрывы в хромосомах мушек и правильно предположил, что воздействие радиации приводит к случайным изменениям генетической структуры.

Изменения генетического материала могут сразу вызывать смерть или негативно влиять на приспособленность, что приводит к их исчезновению из генофонда. Но иногда получаются маленькие «точечные мутации» в отдельном гене, приводящие к небольшому фенотипическому отличию, способному распространиться по популяции за счет естественного отбора или дрейфа. Радиация позволяет быстро получать мутации в лаборатории. В дикой природе то же самое достигается путем случайных ошибок копирования или воздействия природных мутагенов, например ультрафиолета или определенных химических веществ.

Генетические манипуляции Мёллер сразу осознал важность своего открытия. У науки появился инструмент, позволяющий массово мутировать лабораторные организмы. Благодаря этому инструменту увеличилась скорость и эффективность исследований. Генетика стала наукой экспериментальной. Но этот успех означал и кое-что еще: если мутации можно вызывать, то ими можно и манипулировать.

Мёллер показал, что эволюцию можно ускорить искусственным путем, облучая организмы и селективно скрещивая мутантов с желаемыми признаками. В конце 1920-х годов Мёллер в серии публичных выступлений рассказал о своей гипотезе и стал первой звездой генетики. Он осознал потенциал генетических модификаций задолго до того, как первый генетически модифицированный (ГМ) урожай был выдан из земли «Гринписом».

Мёллер предложил использовать радиацию для получения новых сельскохозяйственных растений; другие исследователи вскоре показали, что радиация вызывает наследуемые мутации у кукурузы. Рентгеновский мутагенез до сих пор используется для получения новых вариантов для селекции (несмотря на искусственное происхождение, такие растения широко используются на органических фермах, хотя от других достижений генетической инженерии фермеры, как ни странно, шарахаются как от огня). Мёллер предположил, что его метод найдет применение в медицине и промышленности, что и произошло. Он даже считал, что искусственные мутации можно использовать для того, чтобы направить эволюцию человека в нужное русло.

Опасности радиации Однако для воплощения идеи Мёллера о мутагенезе посредством радиации требовался куда менее опасный инструмент, чем рентгеновские лучи. Мёллер также выяснил, что радиация обычно вредит генам. Большинство мутаций, которые радиация вызывает в ДНК (см. главу 7), не безвредные или нейтральные, но катастрофические: большое число мёллеровских мушек погибли, а другие стали бесплодными. У животных, живущих дольше, в том числе у людей, такие повреждения

Опыт Лурия и Дельбрюка

Хотя к 1940-м роль мутаций в эволюции была признана повсеместно, оставался один вопрос. Сохраняет ли естественный отбор случайные благоприятные мутации или же он увеличивает вероятность появления мутаций? Сальвадор Лурия и Макс Дельбрюк разрешили этот вопрос в 1943 году, проведя опыты на бактериях

и фагах — вирусах, поражающих бактерии. Они обнаружили, что мутации, делающие бактерии устойчивыми к фагам, происходили случайно и с постоянной частотой вне зависимости от давления отбора. Таким образом, мутации происходят независимо от естественного отбора, а не являются его следствием.

генетического материала, как правило, вызывают рак. Мёллер начал информационную кампанию, людям следовало осознать, сколь опасно воздействие радиации — например, на врачей-рентгенологов.

Мы знаем об опасностях радиации во многом благодаря работе генетиков в атомную эру, последовавшую за Манхэттенским проектом и бомбардировками Хиросимы и Нагасаки во Вторую мировую войну. Мёллер и американский ученый Лайнус Полинг использовали свои знания о серьезном и необратимом повреждении ДНК радиацией для того, чтобы запретить ядерные испытания в атмосфере. Полинг получил свою вторую Нобелевскую премию — премию мира — именно за эту деятельность. Польза рентгеновских экспериментов Мёллера не ограничивается развитием генетики и сельского хозяйства — они также позволили обнаружить смертельную опасность для человечества.

В сухом остатке
Мутации можно вызвать

06 Половое размножение

Грэм Белл: «Половое размножение — королева проблем эволюционной биологии. Возможно, ни одно другое естественное явление не вызывает столько интереса; определенно, ни одно другое не вызывает столько путаницы»

Секс является одним из главных вопросов жизни. Не только из-за того, что мы проводим много времени, размышляя о нем, но и потому, что он является эволюционной и генетической загадкой.

Многие организмы — на самом деле большинство, если учесть, что бактерии составляют большую часть мировой биомассы, — предпочитают размножаться сами по себе. Почему же тогда бесполое размножение не повсеместно? Оно подходит для большинства клеток человеческого организма — соматические клетки, из которых состоят, например, печень и почки, делятся как бесполое микроорганизмы. Единственное исключение — клетки зародышевой линии, дающие сперматозоиды и яйцеклетки (гаметы), из которых в конце концов развиваются новые люди.

Бесполое размножение позволяет организму создать в следующем поколении копию своего генома плюс-минус пара ошибок копирования. Половое размножение означает, что только половина популяции способна давать потомство, что снижает скорость размножения. Оно требует от обоих полов тратить время и усилия на поиск партнера. Только половина генов родителя попадает в сыновей или дочерей. Казалось бы, с точки зрения естественного отбора все это плохо. Однако половое размножение не просто существует, оно процветает — это способ размножения, используемый большинством организмов из тех, что можно разглядеть без микроскопа.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1910

Морган демонстрирует, что хромосомы лежат в основе наследования

1913

Морган и Альфред Стертевант (1891–1970) открывают кроссинговер и создают первую генную карту

Прцветание полового размножения вопреки очевидным недостаткам объясняется процессами, протекающими на генетическом уровне, и их значением для эволюции. Случайные мутации — не единственное сырье для естественного отбора и дрейфа. Каждый раз половое размножение перемешивает генетическую колоду и тем самым создает новые варианты. Этот процесс, известный как кроссинговер или рекомбинация, многократно изменяет код жизни, передаваемый следующим поколениям. И особенно удачные варианты будут отбираться так же, как полезные мутации.

Мейоз и митоз Возможность появления новых вариантов связана с особым способом деления клеток, уникальным для полового размножения. Абсолютное большинство клеток человеческого тела диплоидные, то есть содержат полный набор из 46 хромосом, или 23 пар. По мере роста организма или при заживлении ран соматические клетки делятся, создавая полную копию своего генома. Этот процесс получил название «митоз». Все пары хромосом удваиваются, и полные наборы расходятся по двум новым дочерним клеткам. Получаются две диплоидные клетки, содержащие по 46 хромосом, идентичных хромосомам материнской клетки.

Митоз, по сути, является бесполом размножением. И единственное место, где он не происходит, — это части тела, предназначенные для полового размножения. В клетках зародышевой линии яйцеклетки и сперматозоиды образуются другим способом — мейозом. В ходе мейоза диплоидные клетки-предшественницы удваивают свою ДНК и распределяют ее по четырём дочерним клеткам, по 23 хромосомы в каждую. У мужчин эти клетки становятся сперматозоидами, у женщин одна становится яйцеклеткой, а остальные три — полярными тельцами.

Такие клетки называют гаплоидными — в отличие от диплоидных соматических клеток они несут только одну копию каждой хромосомы. Когда две разные гаметы сливаются после спаривания с образованием зародыша, восстанавливается полный набор из 46 хромосом, по одной копии от каждого родителя.

Кроссинговер Слияние генетического материала двух особей приводит к образованию разных комбинаций хромосом и, следовательно, генетическим вариациям. Но это не единственное полезное свойство полового размножения: состав хромосом, попадающих в сперматозоиды и яйцеклетки, также уникален.

Рекомбинация



1931

Харриет Крейтон (1909–2004)
и Барбара Мак-Клинтон (1902–1992)
открывают физические основы кроссинговера

1932

Мёллер описывает, как
кроссинговер позволяет избежать
«храповика Мёллера»

Генетическое родство

Рекомбинация объясняет, сколько ДНК мы делим со своей семьей и почему мы отличаемся от своих братьев и сестер. Мы получаем половину своего генетического материала от матери, половину — от отца, поскольку мы развились в результате слияния их гамет. Но несмотря на то, что 50 % нашей ДНК должны совпадать с ДНК наших братьев и сестер, это справедливо только в среднем. Случайная природа рекомбинации означает, что теоретически возможно, но статистически крайне маловероятно, что человек может унаследовать совершенно иной набор аллелей, чем его братья и сестры.

Когда парные хромосомы выстраиваются по экватору клетки в ходе мейоза, они обмениваются между собой генетическим материалом. Две нити ДНК, одна унаследованная от матери, вторая — от отца, переплетаются и разрываются в точках соприкосновения. Получившиеся сегменты сливаются с соседними, и гены переходят из одной хромосомы в другую. В результате гамета имеет абсолютно новые хромосомы, являющиеся сплавом материнских и отцовских генов.

Благодаря кроссинговеру каждая гамета получает одну копию каждого гена, но комбинация аллелей в ней уникальна. Сперматозоид мужчины не получит хромосомы, идентичные его матери или отцу, как в соматических клетках. В нем будут содержаться новые хромосомы, состоящие из участков хромосом родителей. Таким образом, гены постоянно собираются заново в немного другом виде, и рекомбинация иногда даже может приводить к их слиянию с образованием новых генов. Некоторые изменения и объединения генов могут повысить приспособленность, тогда как другие ее снижают. Кроссинговер служит еще одним источником наследственных вариаций, на которые может воздействовать естественный отбор.

Рекомбинация также позволяет ученым определить местоположение генов в хромосомах (т. е. картировать гены) при помощи концепции сцепления, описанной в главе 3. Т. Х. Морган предположил, что гены, расположенные рядом на хромосоме, будут

Чтение книги «половым путем» будет выглядеть следующим образом: надо купить две копии, выдрать страницы и сделать новую книгу, взяв половину страниц из одной копии и половину из второй, бросая при этом монетку, чтобы решить, какая страница из каждой копии войдет в новую книгу, а какую можно выкинуть

Марк Ридли

вместе наследоваться, и причиной этого является кроссинговер. Гены не переходят из одной хромосомы в другую по одному, хромосомы обмениваются большими блоками генетического материала. Если два гена содержатся в одном блоке, или гаплотипе, они будут сцеплены — особи, получившие один ген, обычно получают и второй.

Причина полового размножения У видов, размножающихся половым путем, мейоз и рекомбинация дают каждой особи уникальный генотип, и такое дополнительное разнообразие может способствовать приспособлению. При бесполом размножении все мутации, даже вредные, передаются потомству. Это приводит к явлению, известному как храповик Мёллера и приводящему со временем к ухудшению качества геномов. За счет кроссинговера половое размножение позволяет детям отличаться от родителей. Половине детей не передадутся «плохие» гены, которые передались бы в случае бесполого размножения, а вид в целом получит преимущество.

Генетическое разнообразие, создаваемое половым размножением, также означает, что микробам и паразитам сложнее захватить всю популяцию. Обычно в популяции будет существовать определенный уровень генетической устойчивости и некоторые особи переживут эпидемию и дадут новое иммунное поколение. Половое размножение дает видам, его практикующим, преимущество в жизни.

Храповик Мёллера

У организмов, размножающихся бесполом путем, полная копия генома передается потомству. Герман Мёллер понял, что это большой недостаток: если ошибка копирования приведет к вредной мутации, она передастся потомкам. Это будет происходить со всеми новыми мутациями, и общее генетическое качество вида со временем ухудшится. Мёллер сравнил этот процесс с храповиком,

зубчатым колесом, способным вращаться только в одну сторону.

Половое размножение и рекомбинация обходят храповик Мёллера, поскольку не все мутации родителей передаются детям. У многих бесполох организмов, включая бактерии, появились другие способы обмена генами, позволяющие избежать отрицательного воздействия храповика.

В сухом остатке
Половое размножение ведет
к генетической уникальности

07 Гены, белки и ДНК

Фрэнсис Крик: «После признания центральной и уникальной роли белков становится очевидным, что генам больше нечего делать»

Довольно неприятно, когда вытекающая из тебя моча становится черной при контакте с воздухом. Однако заболевание, вызывающее такой эффект, алкаптонурия, является безобидным, и поэтому в течение столетий оно практически не исследовалось. В 1890-х годах алкаптонурия заинтересовала английского врача Арчиальда Гарро. После повторного открытия идей Менделя Гарро заметил, что заболевание передается по наследству в соответствии с менделевскими законами. Гарро не только первым идентифицировал генетическое заболевание, но и сформулировал основное правило генетики: функция генов заключается в производстве белков.

Алкаптонурия — редкое заболевание, которым страдает один из 200 000 людей. Но Гарро заметил, что если родители являются еще и двоюродными братом и сестрой, то у их детей болезнь встречается гораздо чаще, а отношение здоровых детей к больным в таких семьях составляет примерно три к одному. Это закономерно, если алкаптонурия вызывается рецессивным геном, а не инфекцией, как считалось ранее.

Биохимические знания Гарро также позволили ему предположить функцию этого гена. При алкаптонурии моча чернеет из-за гомогенизированной кислоты, которая у здоровых людей расщепляется в организме. Гарро понял, что у пациентов с этим заболеванием отсутствовал фермент (белок-катализатор), необходимый для разложения гомогенизированной кислоты. В результате кислота выделялась вместе с мочой и окрашивала ее в черный цвет.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1869

Фридрих Мишер (1844–1895) открывает ДНК

1896

Арчиальд Гарро (1857–1936) начинает исследовать причины алкаптонурии

Один ген, один белок На основании своих наблюдений Гарро пришел к выводу, что функция генов состоит в создании белков. Другие заболевания также могут быть вызваны такими «врожденными ошибками метаболизма», как Гарро назвал их в 1909 году в заглавии своей книги. Это было очень важное открытие, показывающее, как гены и генные мутации влияют на биологию. Но поскольку Гарро исследовал довольно редкие заболевания, его теории, подобно теориям Менделя, не были замечены еще несколько десятилетий.

Но Гарро не хватало прямых доказательств. Их в 1940-х годах получили Джордж Бидл, еще один ученик Т. Х. Моргана, и американский генетик Эдвард Тейтем. Работа Бидла с плодовыми мушками показала, что цвет глаз может формироваться в результате химических реакций, управляемых генами, но дрозофилы были слишком сложными организмами, чтобы экспериментально доказать эту теорию. Бидл и Тейтем обратились к простой хлебной плесени *Neurospora crassa* и облучили ее для получения мутаций.

Когда мутантов скрестили с нормальными плесневыми грибами, часть их потомства размножалась свободно, но другая часть делилась, только если в среду добавляли аминокислоту аргинин. Эти грибы унаследовали мутацию гена фермента, необходимого для синтеза аргинина. Если незаменимая аминокислота не поступала извне, грибы не могли расти.

Результаты эксперимента позволили сформулировать простое правило: каждый ген содержит «инструкции» для создания определенного фермента, который затем выполняет работу в клетке. Несмотря на то что правило было впоследствии модифицировано — некоторые гены дают более одного фермента или только часть белка, — по сути оно правильное. Гены управляют химией клетки не напрямую, а косвенно через создаваемые ими белки. Мутации приводят к тому, что нужные белки не синтезируются.

Это открытие оказалось очень важным для медицины: изменить дефектные гены, вызывающие заболевания, сложно, но некоторые генетические заболевания можно лечить, заменяя отсутствующий белок. Гемофилики, например, могут принимать фермент сворачивания крови, который их организм неспособен синтезировать самостоятельно.

Восход ДНК Открытие того, что гены несут код для создания белков, перевернуло распространенное мнение об их строении, поскольку считалось, что гены — это белки. Если на самом деле белки — это продукты генов,

1941

Джордж Бидл (1903–1989) и Эдвард Тейтем (1909–1975) подтверждают, что гены создают белки, и предлагают гипотезу «один ген — один белок»

1944

Освальд Эвери (1877–1955), Маклин Маккарти (1911–2005) и Колин Маклеод (1909–1972) демонстрируют, что ДНК несет генетическую информацию

1952

Альфред Херши (1908–1977) и Марта Чейз (1927–2003) используют радиоактивное мечение для подтверждения генетической роли ДНК

Есть ли жизнь на Марсе?

Если на Марсе или какой-либо другой планете будет обнаружена жизнь, первым вопросом ученых будет: основана ли она на ДНК? Генетические инструкции всех земных организмов записаны в ДНК (за исключением некоторых РНК-вирусов, но они не способны размножаться без ДНК хозяина). Этот факт показывает, что вся жизнь произошла от общего предка.

Если инопланетная жизнь тоже использует ДНК, то это утверждение сохраняет силу. Возможно, Марс был заселен микроорганизмами, прилетевшими с Земли на метеорите. Или все произошло наоборот и мы на самом деле марсиане.

то химические основы наследования нужно искать где-то еще. Они были найдены в загадочном веществе, которое впервые было выделено из пропитанных гноем бинтов швейцарским ученым Фридрихом Мишером еще в 1869 году, — в дезоксирибонуклеиновой кислоте, или ДНК.

Было известно, что ДНК содержится практически во всех клетках, и Мишер подозревал, что она может играть роль в наследовании, но его догадка оставалась чистой гипотезой, пока в 1928 году Освальд Эвери, Маклин Маккарти и Колин Маклеод не начали важную серию экспериментов. Команда Эвери заинтересовалась бактерией, вызывающей пневмонию. Она существует в двух формах, смертельной и безвредной. Когда ученые одновременно ввели мышам живые безвредные и обезвреженные летальные бактерии, они с удивлением обнаружили, что животные начали болеть и умирать. Безвредные бактерии каким-то образом получили болезнетворные свойства от неактивных бактерий.

Для того чтобы найти вещество, которое они назвали «трансформирующим фактором», Эвери и его команда экспериментировали более десяти лет примерно со 100 литрами бактерий. Они обрабатывали свои колонии одним ферментом за другим, отключая определенные химические вещества, в поиске одного-единственного, которое передает смертельно опасную информацию от бактерии к бактерии. Только когда был использован фермент, разрушающий ДНК, трансформация прекратилась: ДНК была посредником. Дополнительные доказательства ее роли были получены в 1952 году Альфредом Херши и Мартой Чейз, которые поместили ДНК радиоактивной меткой и показали, что она является генетическим материалом фага — вируса, атакующего бактерии.

ДНК — основа жизни не только бактерий и фагов, ею записываются генетические рецепты всех живых организмов на Земле. Единственным исключением являются некоторые вирусы, использующие химическую родственницу ДНК — рибонуклеиновую кислоту (РНК), и, поскольку они не способны размножаться самостоятельно, их статус живых существ остается под вопросом.

Код ДНК записывается всего четырьмя «буквами», известными как нуклеотиды, или основания. Такого простого алфавита достаточно для описания настолько разных организмов, как человек, селедка, лягушка и папоротник. Из ДНК состоят не только гены, дающие белки, но и генетические переключатели, включающие и выключающие гены. ДНК самовоспроизводится, благодаря чему весь код может быть скопирован при каждом делении клетки. ДНК служит программным обеспечением жизни и содержит всю информацию, необходимую для создания и функционирования организма.

Алфавит ДНК

Каждая молекула ДНК состоит из фосфатов и сахаров, создающих ее структурный каркас, и богатых азотом веществ нуклеотидов, или оснований, кодирующих генетическую информацию. Существует четыре вида оснований: аденин (А), цитозин (Ц или С), гуанин (Г или G) и тимин (Т). Вместе они служат буквами, которыми записывается генетический код.

Основания можно разделить на два класса. Аденин и гуанин более крупные и относятся к пуринам, а цитозин и тимин меньше и называются пиримидинами. Каждому пурину соответствует пиримидин: А связывается с Т, Ц связывается с Г. Мутации обычно заменяют пурин на пурин или пиримидин на пиримидин, то есть А обычно мутирует в Г, а Ц — в Т, и наоборот.

В сухом остатке
Гены создают белки
и состоят из ДНК

08 Двойная спираль

Джеймс Уотсон: «В то время единственное, что меня волновало, это структура ДНК... А все потому, что в Кембридже практически не было девушек»

Когда Фрэнсис Крик сел за ланч с Джеймсом Уотсоном в пабе «Орел» 28 февраля 1953 года и объявил, что они «раскрыли тайну жизни», другие столующие отнеслись к этому со вполне оправданным скептицизмом. Физику Крику было 36 лет, и он еще не закончил аспирантуру. Его американскому коллеге было всего 24 года. Кроме того, им было запрещено изучать проблему, которую они, по их словам, только что решили, и именно как устроена молекула ДНК, являющаяся посредником наследования. Даже Уотсон, не отличавшийся осторожностью, был немного смущен смелостью своего друга, опасаясь, что их ответ может оказаться неправильным.

«По-видимому, во всех организмах большая часть генетической информации, если не вся целиком, переносится нуклеиновой кислотой — обычно ДНК, хотя некоторые малые вирусы используют в качестве генетического материала РНК»

Фрэнсис Крик

Ему не стоило волноваться. Открытие Уотсона и Крика, что ДНК закручена в двойную спираль, считается одним из главных научных достижений XX века наравне с теорией относительности Эйнштейна и расщеплением атома. Ранние генетики показали, что гены управляют наследованием, но они ничего не могли сказать о химических аспектах этого процесса. Уотсон и Крик продемонстрировали, как гены работают на самом деле. Они положили начало новой эре молекулярной биологии, в которой генетическую активность можно наблюдать, отслеживать и в конце концов изменять.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1950

Эрвин Чаргафф (1905–2002) обнаруживает, что отношения аденина к тимину и цитозина к гуанину везде одинаковые, и предполагает, что основания спарены

1951

Лайнус Полинг (1901–1994) предлагает модель ДНК в виде тройной спирали

Идея двойной спирали также помогла понять, как происходит копирование кода жизни при делении клеток: каждая нить двойной спирали ДНК служит шаблоном для воспроизведения генетических инструкций. В апреле того же 1953 года Уотсон и Крик написали в короткой статье в журнале *Nature*:

«От нашего внимания не ускользнул тот факт, что из предложенного нами специфического спаривания нуклеотидов естественным образом вытекает возможный механизм копирования генетического материала».

Поиск структуры Важность ДНК для наследования была широко признана к началу 1950-х годов, и несколько групп работали над расшифровкой структуры молекулы. В США Лайнус Полинг показал, что многие белки свернуты в похожую на пружину спираль, и предложил — ошибочно — тройную спираль ДНК. Тем временем в лондонском Кингс-колледже Розалинд Франклин и Морис Уилкинс исследовали ДНК при помощи рентгеновской дифракции, позволяющей получить представление о форме молекул по тому, как они рассеивают излучение.

В Кембридже Уотсон и Крик использовали рентгеноструктурный метод совсем для других целей: Крик изучал белки, а Уотсон — вирус табака, но ДНК показалась им интереснее. Однако глава лаборатории Лоренс Брегг запретил им исследовать ДНК, дабы они не отвлекались, да и пастись на территории Кингс-колледжа было невежливо.

Темная леди ДНК

Роль Розалинд Франклин в открытии двойной спирали остается предметом жарких споров. Значимость ее рентгеновских снимков невозможно переоценить, и многие, включая ее биографа Брендю Мэддокс, считают, что она была жертвой сексизма и поэтому не получила заслуженного признания.

В свое время Крик, Уилкинс и особенно Уотсон не признали в должной мере вклада Розалинд, утверждая, что, хотя ее работа сыграла ключевую роль в открытии, сама Франклин не понимала ее значимости. Она была исключена из Нобелевской премии, полученной троцей в 1962 году, по совершенно невинной причине: она скончалась от рака яичников в 1958 году, а Нобелевские премии никогда не вручают посмертно.

1952

Розалинд Франклин (1920–1958) при помощи рентгеновской дифракции делает снимок ДНК, показывающий, что ДНК может иметь форму двойной спирали

1953

Фрэнсис Крик (1916–2004) и Джеймс Уотсон (р. 1928) расшифровывают двойную спираль

Лайнус Полинг

В гонке по расшифровке структуры ДНК ставки делались не на Уотсона и Крика, а на Лайнуса Полинга — выдающегося американского химика, к тому времени сделавшего несколько важнейших открытий в области структуры белков и химических связей. Полинг первым предложил спиральную структуру молекулы ДНК, но его модель была ошибочной. Он мог бы обогнать кембриджскую команду, если бы не его политический активизм.

В 1952 году его обвинили в сочувствии коммунистам и отобрали паспорт. В результате он не смог поехать в Великобританию и так и не увидел полученных Франклином рентгеновских изображений, которые позволили Уотсону и Крику расшифровать структуру ДНК.

Уотсон и Крик продолжили работать над расшифровкой ДНК — сначала тайком, потом с одобрения Брегга, и, объединив чужие работы со своими, решили проблему. Интеллект интеллектом, но помогли им в этом также слепая удача и хитрость. Первый раз им повезло в 1952-м, когда Великобритании посетил американский исследователь Эрвин Чаргафф. Его эксперименты показали, что четыре основания ДНК всегда встречаются в одинаковых соотношениях: в клетках содержится одинаковое количество пар оснований аденина (А) и тимина (Т), цитозина (Ц) и гуанина (Г). Благодаря его лекциям Уотсон и Крик поняли, что основания ДНК спарены и «буква» А всегда связана с Т, а Ц — с Г. Это был важный элемент двойной спирали.

Вторая важная подсказка содержалась в исследованиях Розамунд Франклин. В том же 1952 году она сделала рентгеновский снимок молекулы ДНК, известный как «фотография 51». Этот снимок, без ведома Франклин, ее коллега Уилкинс показал Уотсону. Крик слышал о результатах Розамунд Франклин от Макса Перуца, своего научного руководителя, проводившего экспертизу работы Кингс-колледжа для Совета медицинских исследований. Уотсон и Крик поняли, что их соперники не осознали значимость снимка, но если его объединить с соотношениями Чаргаффа, то снимок поможет раскрыть структуру ДНК.

Уотсон и Крик смогли превратить предположения в результаты, потому что, в отличие от Франклин, они не ограничивали свои исследования экспериментами. Хотя рентгеновская дифракция сыграла ключевую роль, Уотсон и Крик поняли значение рентгенограммы, основываясь на устаревших методах — они смастерили жестяные и картонные модели компонентов ДНК, пытаясь построить ее структуру методом проб и ошибок. Фотография 51 стала для них подсказкой, дала ученым каркас, на который надо было нанизать все компоненты. И результат — двойная спираль — оказался идеальным.

Как работает спираль Молекула ДНК состоит из двух связанных нитей оснований. Каждое основание с одной стороны водородной связью спарено со своим партнером (А — Т, Г — Ц), а с другой удерживается сахаро-фосфатным остовом.

В результате две нити ДНК закручиваются вокруг друг друга в двойную спираль — как скрученная веревочная лестница. Нити зеркально отражают друг друга: если с одной стороны стоит А, то с другой всегда Т, и наоборот. Если последовательность одной нити АЦГТТАЦГГТЦ, то вторая нить будет иметь последовательность ТГЦААТГГЦАГ.

Структура раскрывает ее функцию. Последовательность оснований ДНК дважды кодирует генетическую информацию, благодаря чему ее очень легко скопировать. Когда клетка делится, специальный фермент разрывает непрочные водородные связи между парами оснований, разделяя двойную спираль на две отдельные нити. Эти нити служат шаблонами для репликации (копирования). Второй фермент, ДНК-полимераза, насаживает новые основания на «буквы» каждой нити, сопоставляя А с Т и Ц с Г. В результате получаются две новые двойные спирали ДНК, служащие генетическими программами для двух дочерних клеток.

Как и многие другие идеи генетики, модель двойной спирали проста и изящна. Однако она сразу же объяснила, как происходит копирование кода жизни, и проложила путь для дальнейшего изучения того, как код влияет на биологию. Она стала предвестником новой генной эры, в которой стало возможным использовать ДНК для диагностики заболеваний, разработки лекарств, поимки преступников и даже модификации живых существ. Структура оказалась простой, но вот о последствиях открытия этого сказать нельзя.

Двойная спираль



Репликация

1. В ходе деления клетки двойная спираль раскрывается.
2. Каждая нить ДНК служит шаблоном для новой комплементарной нити, в которой А шаблона будет соответствовать Т, Г — Ц и т. д.
3. Создаются две новые двуниевые молекулы ДНК, расходящиеся по двум дочерним клеткам.



В сухом остатке

Структура ДНК
определяет ее функцию

09 Расшифровывая код жизни

Фрэнсис Крик: «Сейчас кажется крайне вероятным, что многие из 64 триплетов — возможно, все — кодируют какую-то аминокислоту и в общем случае несколько различных триплетов кодируют одну аминокислоту»

Двойная спираль объяснила, как копируются гены и как генетическая информация передается от клетки к клетке и от поколения к поколению. Она также показала, что мутации «букв» ДНК будут наследоваться в соответствии с дарвиновской теорией эволюции. Но структура не прояснила, как гены выполняют другую жизненно важную функцию — синтез белков, лежащих в основе биологии.

Очевидно, код жизни написан алфавитом из четырех букв ДНК — А, Ц, Г и Т, — в последовательности которых скрыта инструкция для синтеза 20 аминокислот, образующих белки. Но код не имеет смысла, если он не расшифрован. У биологии нет ни переводчика, ни ключа к шифру ДНК.

Ключ был найден благодаря проницательным теориям Фрэнсиса Крика и экспериментам под руководством американского биохимика Маршалла Ниренберга и французского биолога Жака Моно, результаты которых совпали с теорией. Чуть менее чем через десять лет после открытия вписанного в двойную спираль генетического кода он был расшифрован, и молекулярная биология получила свой основополагающий принцип.

Сопрягающая молекула: матричная РНК Уотсон и Крик расшифровали двойную спираль, объединив и проанализировав доступные данные. Однако следующее великое открытие Крика было более умозрительным и не основывалось на экспериментальных

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1958

Крик предлагает триплетную систему кодирования ДНК, предсказывает сопрягающую роль молекулы РНК и формулирует «центральную догму»

результатах. Крик предположил, что код ДНК преобразуется в аминокислоты с помощью «сопрягающей молекулы» — переводчика-гонца, передающего приказы от генов клеточным фабрикам по производству белков.

К 1960 году правильность интуитивных заключений Крика была доказана. В Институте Пастера в Париже группа Моно на бактериях и их вирусах бактериофагах показала, что ДНК и в самом деле имеет сопрягающую молекулу, состоящую из химически близкого ее родственника — рибонуклеиновой кислоты (РНК).

РНК похожа на ДНК, но имеет несколько структурных отличий. Основное — то, что вместо основания тимина в ней содержится похожий нуклеотид урацил (У, или U). Помимо этого, РНК менее стабильна и, следовательно, существует в клетке меньшее количество времени. Из нее строятся различные типы молекул, выполняющих специальные функции. Сопрягающая молекула Крика известна как матричная РНК (мРНК), одонитевая молекула, в которую записывается последовательность генов. Затем мРНК используется для синтеза белков в процессе, известном как трансляция.

Как и в случае репликации, двойная спираль расходится, и одна нить считается для синтеза ее зеркального отражения — нити мРНК. В таком процессе транскрипции Ц-генов станут Г в мРНК, Т станут А, Г станут Ц, а вот А станут У, поскольку тимин в молекуле РНК заменен на урацил. Эти генетические сигналы затем мигрируют из клеточного ядра в структуры,

Центральная догма

Другим важным вкладом Фрэнсиса Крика в науку была «центральная догма» биологии, состоящая в том, что генетическая информация обычно передается в одном направлении. ДНК может копироваться в ДНК или транскрибироваться в мРНК, а мРНК дает белок, но обратить вспять этот процесс невозможно.

У этого правила существуют три исключения. Некоторые вирусы способны размножаться путем прямого копирования РНК в РНК или «обратной транскрипции» РНК в ДНК. Также можно напрямую перевести ДНК в белок, но только в лаборатории. Однако информацию, содержащуюся в белках, невозможно перевести в РНК, ДНК или другие белки. Избыточность генетического кода это запрещает.

1960

Жак Моно (1910–1976) доказывает, что матричная РНК служит сопрягающей молекулой

1961

Маршалл Ниренберг (1927–2010) открывает первый триплетный код аминокислоты

1966

Идентифицированы все 64 триплетта



производящие белки, — рибосомы. Рибосомы в соответствии с порядком оснований в молекуле мРНК по одной соединяют аминокислоты в цепочки. Другой тип РНК, транспортные РНК, собирают аминокислоты и нанизывают их на растущий белок. Нестабильность мРНК означает, что сообщение самоуничтожится после прочтения — совсем как в фильме «Миссия невыполнима». Благодаря этому в клетке не синтезируются лишние ненужные белки.

Триплеты Однако откуда рибосомы знают, какие нужны аминокислоты? И откуда они знают, где начинается и заканчивается белковая цепочка? Ответ лежит в последовательности оснований генов, задающей в ДНК и мРНК определенные аминокислоты. Код, впервые предложенный Криком, очень прост и основывается на комбинации трех «букв» ДНК, или триплетов.

Значения триплетов были расшифрованы благодаря работе Ниренберга, который в 1961 году смешал рибосомы бактерии *E. coli* с аминокислотами и отдельными основаниями РНК. Добавив чистый урацил, он получил длинные, похожие на белок цепочки, состоящие из одной аминокислоты — фенилаланина. Первый триплет был расшифрован: сообщение мРНК «УУУ» означает «поместить молекулу фенилаланина на белковую цепочку». В следующие пять лет были определены значения всех 64 комбинаций четырех оснований. Код был расшифрован.

Поскольку существует 64 возможных триплета, или кодона, но всего 20 аминокислот, некоторые аминокислоты задаются несколькими триплетами. Например, фенилаланину соответствует не только кодон УУУ, но и кодон УУЦ. Существует по шесть

Экзоны и интроны

Не вся ДНК генов используется для создания белка. Важные части генов носят название экзонов. Между ними располагаются участки некодирующей ДНК, или интроны, не влияющие на состав белка, кодируемого этим геном. Несмотря на то что в мРНК копируется вся ДНК, интроны вырезаются из мРНК специальными ферментами, а экзоны сшиваются для получения последовательности белка. Это можно сравнить с фильмом на телевидении. Сцены, которые вы хотите посмотреть, это экзоны, но между ними встречаются рекламные паузы — интроны, не являющиеся частью истории. Если вы записали фильм, то можете промотать рекламу и посмотреть фильм в целом — аналогично тому, как рибосома считывает сшитые экзоны.

способов задания аминокислот лейцина, серина и аргинина. Только две из 20 аминокислот задаются уникальным кодоном: триптофан (УГГ) и метионин (АУГ). АУГ также служит стартовым кодоном, приказывающим рибосомам начать добавление аминокислот, то есть большинство белков начинается с метионина. Также существуют три стоп-кодона: УАА, УАГ и УГА, сообщающих рибосоме, что белок закончен.

Система могла бы быть и проще. В самом деле, сначала Крик предложил более изящный код из 20 возможных триплетов, по одному для каждой аминокислоты. Однако нехватку стиля природа компенсирует сутью, поскольку избыточность кода имеет значительные преимущества. Благодаря тому, что наиболее важные аминокислоты задаются несколькими кодонами, они устойчивы к мутациям. Глицин, например, кодируется триплетами ГГА, ГГЦ, ГГТ и ГГУ. При изменении последнего основания результат не меняется.

Таким образом, остается меньше возможностей для катастрофических ошибок копирования, которые могли бы заполнить геном. Примерно четверть всех возможных мутаций являются «синонимичными», а действие естественного отбора приводит к тому, что еще большая часть, примерно 75 %, никак не влияет на функцию белка. Генетический код — это язык Маши, влезшей в дом грех медведей, его вариации не слишком велики и не слишком малы, и в самый раз для эволюции.

«Можно с большой степенью уверенности сказать, что единственная цепочка РНК может служить матричной РНК»
Фрэнсис Крик

В сухом остатке
Генетический код
записан триплетами

10 Генетическая инженерия

Джереми Рифкин: «Люди должны понять, что новые технологии, особенно технология рекомбинантной ДНК, позволяют ученым полностью обойти преграды биологии»

Хороший код существует не просто для того, чтобы его можно было расшифровать и прочитать. Его нужно использовать для творчества. Если код жизни можно понять, то его также можно изменять и использовать.

Герман Мёллер, облучая радиацией плодовых мушек в 1920-х годах, понял, что намеренное введение мутаций может позволить человечеству направлять эволюцию. Открытие двойной спирали и расшифровка генетического кода означали возможность точного изменения генома: вместо поиска случайных мутаций с полезной функцией из тысяч, вызванных рентгеновским излучением, потенциально можно редактировать хромосомы и гены, держа в уме конкретную функцию. Генетическая инженерия стала научной задачей.

Однако одно дело представлять себе генетическую инженерию, и совсем другое — ее реализовать. Любому инженеру требуются инструменты, а триплеты ДНК нельзя просто вырезать ножницами и склеить. Генетическая инженерия превратилась из научной фантастики в реальность в 1970-х годах, когда были открыты молекулярные «ножницы и клей» — набор ферментов, который можно было использовать для записи и копирования генов, вырезания и вставки. Ученые взяли на себя роль вершителей судеб, создавая новые, ранее не существовавшие в природе комбинации ДНК.

Молекулярные ножницы Первым инструментом был класс белков, носящих название рестрикционных ферментов. Иногда их называют молекулярными ножницами. Бактерии используют

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1927

Герман Мёллер (1890–1967) предположил, что генетическим кодом можно манипулировать, намеренно вводя в него мутации

1960-е

Вернер Арбер (р. 1929) открывает рестрикционные ферменты

рестриктазы для борьбы с бактериофагами: ферменты узнают особые последовательности вирусной ДНК и разрезают их в этих точках.

Этот процесс, впервые описанный швейцарским микробиологом Вернером Арбером в 1960-х годах, очевидно мог пригодиться генетикам. Если эти ферменты воздействуют на конкретные участки ДНК, их можно использовать для нарезки ДНК по определенным последовательностям. В 1972 году американский микробиолог Хэмилтон Смит идентифицировал рестриктазу бактерии *Haemophilus influenzae*, которая так и работала, атакуя фаг по одной и той же последовательности шести пар оснований.

В настоящее время известно более 3000 рестрикционных ферментов, каждый из которых воздействует на определенную последовательность ДНК. Они незаменимы для генетической инженерии и позволяют ученым вырезать гены и участки генов. Если ген начинается с одной последовательности и заканчивается другой, можно использовать две рестриктазы, каждая из которых специфична к одной из последовательностей.

Рекомбинантная ДНК После того как рестриктазы разрезали ДНК, ферменты лигазы могут склеить ее обратно. Если рестрикционные ферменты — это молекулярные ножницы, то лигазы — молекулярный припой или клей. Таким образом, можно соединить фрагменты ДНК или вставить их в геном другого организма. В результате выходит рекомбинантная

Обратная транскриптаза

Другим важным ферментом генетических исследований является обратная транскриптаза, открытая Дэвидом Балтимором и Говардом Теминем в 1970 году. Она используется ретровирусами, например ВИЧ, для перевода их РНК-кода в ДНК, которая затем встраивается в клетки и реплицируется. Многие лекарства против ВИЧ и других вирусов ингибируют обратную транскриптазу.

Фермент также позволяет в лаборатории превратить матричную РНК в ДНК. Это полезный инструмент для охоты за генами, позволяющий ученым находить транскрибированные сообщения мРНК и использовать их для расшифровки последовательности ДНК, с которой они были считаны.

1970

Хэмилтон Смит (р. 1931) открывает первый сайт-специфический рестрикционный фермент

1973

Герберт Бойер (р. 1936) и Стэнли Коэн (р. 1935) основывают *Genentech*, первую биотехнологическую компанию, использующую генетическую инженерию

1975

На конференции в Азиломаре разрабатываются протоколы безопасности для исследования рекомбинантной ДНК

ДНК — последовательность, полученная путем комбинации различных участков ДНК в лаборатории.

Первую рекомбинантную ДНК получил в 1970-х годах американский биохимик Пол Берг, склеивший участки вируса обезьян SV40 и бактериофага. Сначала он хотел ввести полученный генетически модифицированный вирус в бактерию *E. coli*, где тот смог бы размножиться, но что-то его остановило. SV40 безвреден для людей, но что, если генетическая инженерия сделала его опасным? SV40 стимулирует рост опухолей у мышей, а *E. coli* живет в кишечнике человека. Если бактерии, несущие рекомбинантный вирус, каким-либо образом выйдут за пределы лаборатории, они могут заразить людей и синтезировать канцерогенные белки.

Потенциальная биологическая опасность заставила Берга приостановить свои эксперименты и объявить мораторий на репликацию рекомбинантной ДНК до тех пор, пока не будут оценены все риски. Он возобновил работу только в 1976 году после конференции в Азиломаре, где были составлены строгие протоколы безопасности для будущих исследований. Но вопрос безопасности генетической инженерии не был закрыт: несмотря на то что в последние три десятилетия тысячи рекомбинантных продуктов использовались без каких-либо побочных эффектов, многие критики до сих пор выступают за введение жестких мер предосторожности.

Первый генетически модифицированный организм Герберт Бойер из Калифорнийского университета в Сан-Франциско и Стэнли Коэн из Стэнфордского университета оказались менее брезгливыми или, в зависимости от точки зрения, более безрассудными. Когда они начали работать вместе, Бойер изучал рестрикционные ферменты, а Коэн исследовал плазмиды — кольцевые молекулы ДНК бактерий, которыми они иногда обмениваются, передавая друг другу устойчивость к антибиотикам и фактам. Используя новые инструменты генетической инженерии, Бойер и Коэн добавили

Конференция в Азиломаре

В феврале 1975 года Пол Берг собрал 140 ученых, врачей и юристов в конференц-центре «Азиломар Стейт Бич» в Калифорнии для обсуждения этических вопросов генетической инженерии. В ходе конференции было разработано несколько принципов биологической безопасности, направленных на предупреждение случайного высвобождения рекомбинантных организмов, способных заразить человека и животных. Ключевая рекомендация заключалась в том, что при исследовании человеческих или животных вирусов должны использоваться бактериальные носители, неспособные выжить за пределами лаборатории. Благодаря этому существует маленькая вероятность выпустить в мир «супермикроб».

в плазмиду ген, обеспечивающий устойчивость к антибиотикам, и ввели ее в *E. coli*. Антибиотики перестали убивать бактерию. Это был первый генетически модифицированный организм (ГМО).

Первым применением рекомбинантной ДНК было вырезание интересных генов и вставка их в плазмиду в лаборатории, то есть клонирование. При помещении в бактерию плазмиды реплицируются и дают ученым множество копий гена для исследований.

Похожая процедура использовалась для клонирования участков человеческого генетического кода для картирования в рамках проекта «Геном человека» (см. главу 12).

Но еще более волнующим — и прибыльным — было медицинское применение. Бойер понял, что если вставить человеческие гены в плазмиды, то можно заставить бактерии производить человеческие белки, которые, в свою очередь, можно использовать в медицине. В 1976 году для коммерческого применения технологии он основал компанию *Genentech* («Генентех»), поддержанную венчурным инвестором Робертом Суонсоном.

Первым успехом компании была рекомбинантная версия инсулина (гормона, необходимого для метаболизма сахара и отсутствующего у людей, страдающих диабетом 1-го типа), который ранее получали от свиней. Бойер получил его, введя ген человеческого инсулина в *E. coli* посредством плазмиды. Бактерии, получившие плазмиды, стали инсулиновыми фабриками, производящими большое количество гормона для медицинского применения.

Сходный подход используется для получения лекарств и других коммерческих продуктов, многие из которых обладают значительными преимуществами над конкурентами. Например, гормон роста человека для лечения карликовости раньше выделяли из гипофиза трупов, и загрязнение привело к заражению пациентов болезнью Крейтцфельда-Якоба — человеческим аналогом коровьего бешенства. Рекомбинантная версия не несет такого риска. Существует даже рекомбинантная версия сычужного фермента для производства вегетарианского сыра — в природе фермент содержится в желудке коров. Мёллер был абсолютно прав: мы можем изменять гены по собственному желанию.

«Некоторые опасались, что перенос ДНК от вида к виду может привести к нарушению сложившихся барьеров скрещивания и повлиять на естественный процесс эволюции. Их страхи были развеяны, когда было показано, что такой обмен происходит в природе»

Пол Берг

В сухом остатке

Генами можно манипулировать

11 Чтение генома

Фред Сенгер: «Эта тема [секвенирование] была в центре моих исследований с 1943 года, частично из-за ее увлекательности, частично из-за моей убежденности в том, что знание последовательностей поможет нам гораздо лучше понять живую материю»

К началу 1970-х науке были известны структура ДНК, триплеты, кодирующие белки и множество последовательностей аминокислот, из которых состоят эти клеточные машины. Хэмилтон Смит, Пол Берг и Герберт Бойер уже сделали первые шаги в генетической инженерии, показав, как простые участки ДНК можно переносить из одного организма в другой.

Однако дальнейшему прогрессу в понимании генетики и ее применении в медицине мешал технический барьер. Было очень сложно определить, какие именно части ДНК работают как гены, и прочитать порядок «букв» ДНК, которыми гены записаны.

Первый ген выделил в 1969 году из бактерии американский генетик Джонатан Беквит, а первую последовательность гена, кодирующего оболочку вируса, вычислил бельгийский молекулярный биолог Вальтер Фиерс в 1972 году. Однако эти открытия стали возможны благодаря расшифровке РНК-копий генетического кода, а не самой ДНК. Метод этот был медленный и неэффективный, а поскольку РНК живет очень недолгое время, он подходил только для очень маленьких генов. Стандартного метода считывания последовательности оснований ДНК не существовало, поэтому было мало надежды картировать сложные геномы и тем более определить полные генетические последовательности крупных организмов.

Лучший метод определения последовательности ДНК, то есть секвенирования, разработал в 1975 году Фред Сенгер, британский биохимик, к тому моменту уже получивший одну Нобелевскую премию

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1972

Вальтер Фиерс (р. 1931) расшифровывает первую последовательность гена

1975

Фред Сенгер (1918–2013) разрабатывает метод секвенирования обрывом цепи

за определение аминокислотной последовательности инсулина. Его метод изменил биологию и значительно углубил понимание как самих генов, так и того, как ими можно манипулировать, и в конце концов позволил ученым картировать геном человека.

Секвенирование генома Метод Сенгера заключался в использовании единственной нити ДНК как шаблона в четырех параллельных экспериментах. В каждую из четырех пробирок Сенгер поместил набор из четырех оснований, А, Ц, Г и Т, а также ДНК-полимеразу — фермент, использующий основания для синтеза парной нити ДНК. Затем он добавил «волшебный ингредиент» — модифицированную версию одного из оснований, которая, встраиваясь в нить, останавливала реакцию и помечала конец нити радиоактивной меткой.

В ходе реакции образовывались тысячи фрагментов ДНК различной длины, заканчивавшихся на каждом основании исходной нити-шаблона. Затем эти фрагменты пропускали через гель, в котором они распределялись в соответствии со своей длиной, а основание на конце каждого фрагмента считывалось по радиоактивной метке.

Если первые фрагменты, состоящие из одного основания, считаются как тимин, то первая буква — Т. Если фрагменты из двух оснований имеют на конце цитозин, то получаем ТЦ. Трехнуклеотидные фрагменты с гуанином на конце дадут ТЦГ. Таким образом считываются все полученные фрагменты до тех пор, пока каждое место в коде не получит букву.

Такая система, известная как секвенирование обрывом цепи, была значительно быстрее альтернатив. Она была эффективной, надежной и безопасной, тогда как в других методах, разработанных в то же время, использовались больше ядовитых веществ и более сильное радиоактивное излучение. Метод обрыва цепи быстро стал популярным.

Нобелевская премия

Только четыре человека дважды получили Нобелевскую премию, и двое из них были отмечены за вклад в генетику. Фред Сенгер — двукратный нобелевский лауреат в области химии, а Лайнус Полинг получил премию по химии и премию мира. Среди лауреатов по физиологии и медицине также доминируют генетики, особенно после 1950-х годов, когда начался расцвет этой науки. Список лауреатов звучит как «кто есть кто в генетике»: Морган, Мёллер, Бидл, Тейтем, Крик, Уотсон, Уилкинс, Ниренберг, Моно, Смит, Балтимор и Козэн. Половина премий в последние десять лет была вручена за работы, связанные с генетикой.

1977

Сенгер секвенирует первый целый геном, принадлежащий фагу Phi-X174

1981

Команда Сенгера секвенирует митохондриальный геном человека

1991

Крейг Вентер (р. 1946) разрабатывает быстрый метод обнаружения генов, использующий маркерные экспрессируемые последовательности

Секвенирование обрывом цепи

1. Однонитевая последовательность ДНК

АЦГТГЦАТТА

2. Получают однонитевые последовательности ДНК всех возможных длин, у которых последнее основание помечено радиацией



3. Радиоактивная метка на конце каждого фрагмента считывается, и фрагменты распределяют по длине для восстановления последовательности



Сначала секвенирование делалось вручную. Когда Сентер использовал метод для считывания генома фага Phi-X174 — первого ДНК-организма, у которого был полностью расшифрован геном, — он считывал основания с полосок в куске геля по одному. Этот процесс был дорогим и долгим, но его можно было автоматизировать. В 1986 году Лерой Худ из Калифорнийского технологического института изобрел первый прибор для секвенирования ДНК. Вместо радиоактивных меток Худ использовал для маркировки оснований четыре флуоресцентных красителя, светящихся при сканировании лазером. Компьютер идентифицировал каждый световой сигнал и постепенно восстанавливал всю последовательность. Лаборантам больше не нужно было рассматривать гели. Секвенаторы компании *Applied Biosystems* («Эплайд Биосистемс»), начавшей коммерческое производство изобретения Худа, использовались для секвенирования человеческого генома.

Охота за генами Новые методы секвенирования значительно упростили считывание «букв», из которых состоят гены. Однако поиск самих генов оставался непростой задачей. Ученые

сначала выделяли из клеток белок — например, адреналин, — затем определяли его аминокислотную последовательность и все возможные комбинации триплетов ДНК, которыми могут быть записаны эти генетические инструкции. Процесс мог занять годы.

Из потенциальных последовательностей ДНК можно было изготовить «ДНК-зонды», которые находили гены в хромосомах, используя свойство двойной спирали, открытое Криком и Уотсоном. Отдельные нити ДНК связываются с другими нитями ДНК, состоящими из парных (или комплементарных) оснований — последовательность АЦГТ свяжется с ТГЦА. ДНК-зонд, несущий часть потенциальной последовательности гена, можно пометить радиоактивной меткой и смешать с генетическим материалом хромосом. Если он к чему-нибудь прилип, то это, скорее всего, нужный ген, который теперь можно выделить, прочитать и картировать его положение на хромосоме.

К концу 1980-х таким способом было обнаружено и секвенировано почти 2000 генов. Одним из них был ген эритропоэтина — белка, стимулирующего образование красных клеток крови, или эритроцитов. Когда компания *Amgen* («Амген») разработала рекомбинантную версию белка, он стал бестселлером среди лекарств, навсегда изменив лечение анемии. Но, несмотря на огромные инвестиции от фармакологических компаний, надеявшихся на получение новых лекарств, темпы расшифровки оставались медленными.

Темп резко ускорился в начале 1990-х годов благодаря новому методу охоты за генами, разработанному Крейгом Вентером, калифорнийским серфером, занявшимся биологией в уже солидном возрасте после службы санитаром во Вьетнаме. Он понял, что,

секвенируя маленькие участки ДНК, копируемые в матричную РНК (сигнальную молекулу, служащую шаблоном для белков), можно создавать «маркерные экспрессируемые последовательности» и с их помощью отлавливать целые гены в ДНК. Вооружившись этим методом, его лаборатория вскоре стала открывать по 60 новых генов в день.

Геном начал раскрывать свои секреты.

Первый проект по расшифровке генома человека: митохондриальная ДНК

Человеческий геном состоит из трех миллиардов оснований, и его расшифровка в конце 1970-х годов была за пределами возможностей Сенгера. Однако это не остановило его от участия в меньшем по масштабу проекте по расшифровке человеческого генома. Хотя большая часть ДНК человека хранится в хромосомах в ядре клетки, небольшое количество ДНК содержится в митохондриях, клеточных структурах, производящих энергию. Команда Сенгера взялась за секвенирование этой части нашего генетического

кода, и в 1989 году они опубликовали описание 16 569 оснований и 37 генов.

Митохондрии хоть и маленькие, но выполняют важнейшие функции. Дефекты митохондриальных генов могут вызывать тяжелые заболевания. Ученые ищут методы пересадки митохондрий в яйцеклетки, чтобы избежать наследования таких болезней. Поскольку митохондрии передаются по материнской линии практически в неизменном виде, их ДНК также используется для изучения эволюции и нахождения общих предков человека.

В сухом остатке
Гены можно
выделить и прочитать

12 Геном человека

Джон Салстон: «Единственный разумный подход к последовательности генома человека — это признать, что она является общим наследием человечества и принадлежит нам всем»

По мере того как в 1980-х годах секвенирование ДНК открывало гены человека, фокус интересов ученых сместился в сторону еще большего завоевания. Если наука благодаря картированию нескольких коротких последовательностей ДНК получила огромный объем знаний о биологии и заболеваниях, то что же можно будет узнать, прочитав весь геном нашего вида?

Когда секвенирование производилось вручную, проект по расшифровке человеческого генома казался не более чем фантазией. Но с развитием автоматизированных методов влиятельные ученые начали доказывать, что это возможно. В 1986 году нобелевский лауреат Ренато Дюльбекко обратился к правительству США с просьбой поддержать проект, потенциально способный дать толчок исследованиям рака. В Британии Сидней Бреннер, будущий нобелевский лауреат, точно так же обратился к Европейскому союзу.

Министерство энергетики США, которому было поручено исследовать влияние радиации на ДНК, вскоре перехватило эстафету. В своем отчете 1986 года они написали: «Знание человеческого генома сыграет такую же важную роль в дальнейшем прогрессе медицины и других биологических наук, как знание человеческой анатомии сыграло в современном состоянии медицины». Но другие ученые и институты, включая Национальный институт здоровья США, относились к затее скептически. Некоторые считали задачу слишком амбициозной и дорогостоящей. Другие думали, что она отнимет интеллектуальный и финансовый капитал у других, более реалистичных генетических исследований.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1986

Ренато Дюльбекко (1914–2012) предлагает секвенировать человеческий геном, чтобы узнать больше о раке

1990

Запуск международного проекта «Геном человека»

Проект «Геном человека» К концу десятилетия решение было принято. В 1990 году при поддержке правительств и благотворительных организаций был запущен проект «Геном человека». Его главой стал Джеймс Уотсон. Цель проекта состояла в том, чтобы определить каждую из 3 миллиардов пар оснований, которыми записана генетическая инструкция человечества. Организаторы предполагали, что проект займет 15 лет и потребует 3 миллиарда долларов США, по одному доллару на каждую «букву» ДНК.

Проект был настолько масштабным, что никто не ожидал конкуренции. Однако в 1998 году, когда общественный консорциум расшифровал всего 3 % кода, у него появился соперник в частном секторе. Крейг Вентер, генетик, идентифицировавший больше генов, чем кто-либо еще, заключил сделку в 300 миллионов долларов с основным производителем аппаратов для секвенирования ДНК. Вентер собрался получить свою версию генома.

Взяв на вооружение собственный метод, названный «секвенирование целого генома методом дробовика», компания Вентера *Celera* («Селера») пообещала расшифровать геном всего за два или три года, задолго до запланированной даты завершения публичного проекта. Уотсон выиграл первое великое соревнование генетической эры и определил структуру ДНК. Теперь началась новая гонка, ставшая примером одного из самых жестких соперничеств в науке.

Чей геном?

Проект «Геном человека» и компания *Celera* использовали генетический материал нескольких доноров: ДНК выделяли из крови женщин и спермы мужчин. В геноме *Celera* использовались пять человек: два белых мужчины и три женщины — афроамериканского, китайского и латиноамериканского происхождения. Как оказалось впоследствии, донорами-мужчинами были Крейг Вентер и Хэмильтон Смит. В общественном проекте использовалась ДНК двух мужчин и двух женщин. Несмотря на то что они сохранили анонимность, известно, что один из них был мужчиной из Буффало, штат Нью-Йорк, кодовый номер RP11, чьи образцы использовались чаще всего из-за высокого качества.

1998

Компания Вентера *Celera* начинает частное секвенирование генома

2000

Celera и проект «Геном человека» объявляют о завершении расшифровки

2003

Публикация «законченного» генома человека

Разные методы, разные идеологии Геном человека слишком велик, чтобы его можно было прочесть за раз. Его необходимо расщепить на фрагменты, с которыми могут работать секвенаторы, и конкурирующие команды подошли к этой проблеме по-разному. Общественный проект разбил геном на крупные куски по 150 000 пар оснований, клонировал тысячи копий в бактериях и картировал положение клонов на хромосомах. Затем каждый клон был разбит на меньшие фрагменты, секвенирован и собран заново путем соотнесения перекрывающихся конечных участков. Секвенированные клоны картировали обратно в хромосомные положения для получения полного кода.

Метод был точным, но очень медленным. В компании *Celera*, название которой с латыни переводится как «скорость», решили, что будет проще пропустить стадию картирования и собрать весь геном из маленьких фрагментов. Этот «метод дробовика» ранее использовался для секвенирования бактерий и вирусов, но многие эксперты сомневались, что он сработает для человеческого генома, размер которого более чем в 500 раз превышает размер секвенированных к тому моменту геномов. Однако Вентер доказал эффективность этого метода, расшифровав генетический код старой подруги генетики — плодовой мушки, и переключился на человека.

Публикация данных: палка о двух концах?

Ежедневно публикуя новые данные, проект «Геном человека» надеялся предупредить патентование генетического кода компанией *Celera*. Стратегия сработала, но у нее были последствия. Исследователи *Celera* могли скачать плоды трудов своих соперников для исправления собственной последовательности.

Многие другие компании так и поступили. Как заметил Крейг Вентер, публикация привела к размножению генетических патентов, поскольку коммерческие компании изучили общедоступные результаты и заявили права на наиболее интересные гены.

Хотя Вентер и заставил своих инвесторов смириться с тем, что он опубликует геном в открытом доступе, он все равно был главой бизнес-организации. В *Celera* надеялись продавать доступ к подробной генетической базе данных, оснащенной программным обеспечением, позволяющим находить новые гены и разрабатывать лекарства. Университетским ученым разрешалось просматривать данные бесплатно, но они должны были бы платить отчисления с любых коммерческих продуктов, разработанных в результате использования базы данных.

Для Джона Салстона, главы британской ветви общественного проекта, это было ересью. Для него Вентер был чем-то вроде генетического пирата, пытающегося приватизировать нечто, принадлежащее всему человечеству. Хотя Вентер всегда утверждал, что геном нельзя запатентовать, ученые боялись, что *Celera* попытается его приватизировать. Проект «Геном человека» ускорил темп, надеясь заблокировать любые попытки предьявить права на владение геномом, опубликовав данные в общественном доступе до того, как закончат их конкуренты.

Соглашение о ничьей Вентер завершил работу первым, но общественный проект ненамного от него отстал, и Вентер согласился на ничью. Важную роль в шатком перемирии сыграло вмешательство президента США Билла Клинтона. В апреле 2000 года Клинтон объявил, что, по его мнению, геном должен быть общественным достоянием. В результате курсы акций биотехнологических компаний, включая *Celera*, резко начали падать. В ужасе от таких непредвиденных последствий, Клинтон решил возместить ущерб, примирив два лагеря. Он договорился о совместном объявлении окончания расшифровки и официально признал вклад Вентера.

Celera выполнила свои обещания и опубликовала геном. Их база данных, оборудованная дополнительными инструментами, оказалась настолько полезной, что на нее подписались большинство научных институтов и фармакологических компаний. Однако ускорение общественного проекта положило конец любым попыткам запатентовать геном. В 2004 году Вентер разошелся во мнениях со своими инвесторами и покинул *Celera*. Его геном был добавлен в базу генетических последовательностей *GenBank*, где он доступен всем и каждому без каких-либо ограничений. Геномная война закончилась, и острая конкуренция пошла человечеству на пользу. Благодаря дополнительному стимулу геном был секвенирован значительно быстрее, чем кто-либо мог предположить еще десятилетие назад.

«Мы изучаем язык, на котором Бог создал жизнь»

Билл Клинтон

В сухом остатке
Геном принадлежит всем

13 Уроки генома

Тарджей Миккельсен: «Любой сугубо человеческий признак, определяемый ДНК, создается одним из 40 или более миллионов генетических отличий [человека от шимпанзе]»

Когда гонка по расшифровке человеческого генома достигла финишной прямой, конкурирующие стороны смогли согласиться в одном: «книга человека» будет содержать очень много генов.

Как показал Крейг Вентер, у плодовой мушки примерно 13 500 генов. Проект Джона Салстона по расшифровке генома круглого червя *Caenorhabditis elegans* дал около 19 000 генов. Предполагалось, что человеческая жизнь настолько сложна, что для записей инструкций к ней понадобится значительно больше генов. Ученые сошлись на цифре 100 000, хотя одна биотехнологическая компания заявила, что им удалось описать 300 000 человеческих генов.

Публикация в 2001 году двух «черновых» геномов преподнесла сюрприз. Анализ показал, что геном человека содержит всего 30–40 тысяч генов, и эта оценка с тех пор только уменьшается. К моменту работы над этой книгой последний подсчет закрепил за человеком 21 500 генов — немногим больше, чем у рыбки данио, и чуть меньше, чем у мыши. Биологическая сложность организма и число генов, кодирующих белки, между собой не связаны.

Один ген, много белков С тех пор как в 1940-х опыты Джорджа Бидла и Эдварда Тейтема показали, что гены производят белки, утверждение «один ген — один белок» стало мантрой молекулярной биологии. Однако существуют сотни тысяч человеческих белков и всего лишь десятки тысяч генов. Мантра была неправильной. Гены и белки более гибкие, чем предполагалось.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1941

Бидл и Тейтем показывают, что гены производят белки

1961

Ниренберг расшифровывает первый триплетный код аминокислоты

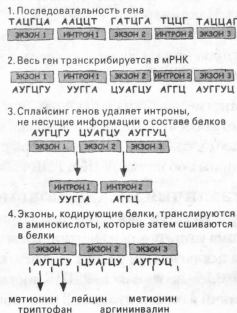
Отдельные гены могут содержать рецепты для множества различных белков, что во многом объясняется их структурой. Как упоминалось в главе 9, инструкции для синтеза белков несут только отдельные участки генов — экзоны. Перед производством белков информация от некодирующих участков — интронов удаляется из матричной РНК, и экзоны сшиваются вместе.

Экзоны можно соединить различными способами, и такой «альтернативный сплайсинг» означает, что один ген может задавать множество белков. Некоторые гены дают только части белка, которые затем объединяются с другими белковыми молекулами, образуя разнообразные ферменты. Белки также могут модифицироваться в клетке после синтеза. Как результат, формируется популяция белков, или протеом, который куда более разнообразен, чем можно предположить на основе числа генов.

Малое число человеческих генов также показывает, что «мусорная ДНК» — то есть та часть ДНК, что не кодирует белки и составляет от 97 до 98 % всей ДНК человека, — может играть более важную роль, чем представлялось ранее. Некоторые некодирующие области дают особые формы РНК, служащие клеточными «гондами» (см. главу 48). Они выполняют функцию переключателей, регулирующих активность генов, или же направляют склейку белков, сплайсинг. Однако немалая часть мусорной ДНК и в самом деле является мусором (см. главу 45), хотя некоторые ее части необходимы для регуляции работы генов и играют не меньшую роль в физиологии, чем сами гены.

Различия между видами Когда геном человека сравнили с геномами других видов, стало ясно, что очень небольшое число человеческих генов уникально: у большинства генов есть аналоги в других организмах. Примерно 99% генов мы делим с шимпанзе, 97,5% — с мышами. Естественный отбор не благоприятствует изменениям ради изменений, и поэтому гены, нормально выполняющие свою функцию, сохраняются эволюцией. Очень похожий код, дающий очень похожий белок, будет выполнять такую же функцию в родственном виде. Например, у человека и свиней гены

Сплайсинг генов



1990-е

По оценкам, у человека содержится не менее 100 000 генов

2001

Проект «Геном человека» показывает, что общее число генов не превышает 40 000

2008

По последним оценкам, число генов составляет 21 500

инсулина очень похожи, поэтому свиной инсулин можно использовать для лечения диабета. Эволюция редко изобретается от генов или создает новые, поэтому, оглядываясь назад, не стоит удивляться, что у большинства млекопитающих примерно одинаковое число генов.

Вместо этого по ходу эволюции несколько генов объединяются для выполнения новой функции. Некоторые приобретают небольшие мутации, специфичные для данного вида. Например, ген человека *FOXP2* имеет аналог у шимпанзе и мышей, но человеческая версия отличается от шимпанзе в двух местах, а от мышей — в трех. Эти маленькие изменения могли сыграть роль в эволюции речи: люди с дефектами *FOXP2* страдают расстройствами речи.

Многие различия между людьми и другими животными объясняются не тем, что у нас есть особые гены, а тем, что наши аналогичные гены были чуть-чуть изменены и работают чуть-чуть иначе. Другие различия, по-видимому, отражают изменения в регуляторных областях ДНК- и РНК-сообщениях, которые они посылают.

Различия между людьми Люди, очевидно, еще более генетически похожи друг на друга, чем человек и шимпанзе. Считается, что 99,9 % последовательности генома универсальны и одинаковы у всех людей на планете. Мы несем одинаковые гены, за исключением редких случаев, когда один или несколько генов были удалены. Однако 0,1 % неодинаковой ДНК достаточно для разнообразия: при 3 миллиардах пар оснований в геноме это дает 3 миллиона мест, по которым люди могут различаться.

Такие различия выражаются в случайной замене одной «буквы» ДНК на другую. Места, в которых это происходит, называются однонуклеотидными полиморфизмами, или снипами (от английской аббревиатуры SNP). Многие снипы не оказывают

Насколько закончен геном?

Большинство людей думают, что секвенирование человеческого генома было завершено либо в 2000 году, когда об этом объявили на пресс-конференции в Белом доме, либо в 2001 году, когда конкурирующие группы опубликовали свои данные. Однако были получены только рабочие варианты, полные дырок: оставалось расшифровать еще почти 20 % кода. Даже в предположительно «окончательной» версии 2003 года не хватало примерно 1 % кодирующих белки участков и еще большей доли некодирующей мусорной ДНК. Работа по заполнению пробелов продолжается, но последовательно-сти определенных участков, включая центромеры в середине хромосом и теломеры на их концах, до сих пор не картированы. Они содержат очень много повторяющихся последовательностей, которые современные методы считать не способны.

никакого влияния: как было сказано в главе 9, генетический код избыточен, поэтому некоторые мутации не изменяют аминокислотную последовательность белков. Другие, однако, вносят изменения в гены и, следовательно, строение белков или изменяют регуляцию синтеза белков.

Снипы являются основным генетическим механизмом различий между людьми. Некоторые оказывают незначительное влияние на нашу жизнь, изменяя цвет глаз или волос. Другие более коварны и могут напрямую вызывать заболевания или изменять метаболизм таким образом, что мы становимся более уязвимыми к определенным условиям. Снипы отвечают за разнообразие человеческой жизни.

Генома человека не существует

Когда мы говорим о геноме человека, мы, в некотором смысле, рассуждаем об абстракции. Только у однояйцевых близнецов совпадают все «буквы» генетического кода, а все остальные люди уникальны. Последовательность генома человека представляет собой некое среднее, начало отсчета, с которым можно сравнивать отдельные генетические варианты. Он показывает, где расположены важные гены, и упрощает исследование их функций. Это означает, что когда ученые находят снипы, связанные с болезнями, то можно найти гены, в которых они встречаются, и понять их действие.

В сухом остатке

Генетические различия определяются не только новыми генами

14 Генетический детерминизм

Фрэнсис Гальтон: «Вполне возможно получить расу высокоодаренных людей путем заключения продуманных браков в течение нескольких последовательных поколений»

После публикации последовательности генома человека в феврале 2001 года Крейг Вентер посетил биотехнологическую конференцию в Лионе, Франция. В своей программной речи он назвал геном человека поворотным пунктом в человеческом понимании мира, демонстрирующим не только важность генетики, но и ограничения науки.

Вентер считал, что, поскольку геном содержит так мало генов, можно поставить крест на идее, будто поведение, характер и физиология человека определяются исключительно его генетическим материалом. «Нам просто не хватает генов для того, чтобы идея биологического детерминизма была правильной», — заметил Вентер. — Удивительное разнообразие человечества не выбито в камне нашего генетического кода. Окружающая среда играет ключевую роль».

Логика Вентера была не совсем верной, и Джон Салстон даже обвинил его в «притянутой за уши философии». Нельзя поспорить с тем, что 30–40 тысяч генов, по оценкам того времени, не могут описать все признаки человека. Но из слов Вентера вытекало, что будь генов в три раза больше, то их хватило бы для полного описания, а это не так. Человеческая природа формируется под воздействием как генетики, так и окружающей среды, и расшифровка генома не пролила свет на относительный вклад каждой из них.

Однако следует отметить само желание Вентера поставить под сомнение генетический детерминизм. С момента зарождения генетику обвиняли в том, что она ответственна за идею, что люди — узники своих генов, идею, имевшую ужасающие социальные и научные последствия.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1860-е

Фрэнсис Гальтон (1822–1911) разрабатывает идеи о распространении «наследственного гения» через скрещивание

1883

Гальтон придумывает термин «евгеника» для описания своей философии

Социальный дарвинизм После публикации в 1859 году труда «О происхождении видов» Дарвин избегал обсуждения последствий эволюции для человеческого поведения, но современники быстро начали применять его теории к устройству общества. Философ Герберт Спенсер, придумавший формулу «выживание наиболее приспособленных», доказывал, что человеческое общество может поучиться у природы и должно улучшить себя за счет изоляции и отбрасывания самых никчемных своих членов. Такие «социальные дарвинисты» утверждали, что, хотя идея помощи бедным и больным благородна, в конце концов она приведет к ослаблению человеческой расы, поскольку противоречит естественному отбору.

Другие мыслители также прикрывались Дарвином для оправдания своих представлений о генетическом детерминизме. Чезаре Ломброзо (1836–1909) и Поль Брока (1824–1880) доказывали, что преступники, душевнобольные и умственно отсталые люди физиологически отличаются от обычных законопослушных граждан, а их дурной характер не исправить, поскольку он является наследственным. Для обоснования этих взглядов использовались псевдонауки френология и краниология, согласно которым определенные внешние признаки и формы черепа отражают моральное или интеллектуальное вырождение личности.

Эволюционная теория также использовалась для защиты расизма. Основным аргумент заключался в том, что определенные этнические группы, особенно обладающие темной кожей, есть более примитивные формы человека и их «дикость» объясняется тем, что они менее эволюционно развиты. Роберт Нокс, шотландский анатом, разработал особенно отвратительную антропологическую теорию, согласно которой человечество — это род, а расы — виды, которые можно классифицировать по тому, насколько они эволюционно развиты. Очевидно, белокожие англосаксы занимали верхнюю ступень его этнической иерархии.

Евгеника Дарвин отвергал социальные теории, построенные на базе его теории биологической эволюции. Частично это объяснялось его семейной историей недуг: двое из десяти детей Дарвина умерли во младенчестве, и он был особенно подавлен смертью десятилетней дочери Энни. Однако его кузен Фрэнсис Гальтон с энтузиазмом принял эти теории. Гальтон был человеком энциклопедических знаний и обладал высоким интеллектом.

«По дороге встретили длинную очередь имбецилов, которую нам пришлось обойти. Это было совершенно ужасно. Их определенно нужно убить»

Вирджиния Вулф

1912

После кампании Джосайи Уэджведа в Британии отклонен законопроект об умственной неполноценности

1927

Верховный суд США поддерживает закон об обязательной стерилизации в деле Бака против Белла

1933

В нацистской Германии совершенно 400 000 насильственных стерилизаций

Эрудит Гальтон

Сегодня Фрэнсиса Гальтона обычно вспоминают за его вклад в евгенику, однако многие его достижения были вполне научными и прошли проверку временем. Его эксперименты с кроликами предвосхитили менделевские и показали, что признаки не передаются потомкам в форме слияния родительских характеристик, как предполагал Дарвин. Он основал современную статистику, введя принцип регрессии к среднему, согласно которому за аномальными результатами следует возвращение к среднему. Он также способствовал развитию науки об отпечатках пальцев и внес вклад в метеорологию: Гальтон составил первую карту погоды. Но одна его плохая идея затмила все остальные.

Изучая наследование у людей, он пришел к выводу, что человечество, как любой другой вид, можно улучшить за счет селективного скрещивания. Гальтон стал основателем евгеники.

Сначала целью этой философии, взявшей свое название от греческого слова «породистый», было создание одаренной элиты путем заключения «евгенических браков» между здоровыми и умными людьми. Вскоре она приняла более зловещую форму, когда ее приверженцы начали пропагандировать запрет размножения среди тех, кто, по их мнению, относился к худшему генофонду. Они способствовали насильственной стерилизации «имбецилов», инвалидов, душевнобольных и других генетически «неприспособленных».

В конце XIX — начале XX века положительная и отрицательная евгеника рассматривалась как прогрессивная и научная философия. Одними из наиболее пылких защитников движения были социалисты, включая Г. Г. Уэллса и Беатрис и Сиднея Вебб,

которые считали евгенику инструментом для улучшения генетического качества — и, следовательно, социальных перспектив — рабочего класса.

Несмотря на британское происхождение, евгенические меры не были включены в законодательство Великобритании (см. вставку), но многие страны охотно их подхватили. В США многие штаты приняли закон о евгенических браках, запрещавший жениться слабоумным и эпилептикам. К 1970-м годам, когда практику наконец запретили, в США были насильно стерилизованы 64 000 человек. Нацистская Германия пошла еще дальше, начав с 400 000 стерилизаций во имя «расовой чистоты», продолжив эвтаназией инвалидов и закончив Холокостом.

Что в отношении остальных — этих толп черных и коричневых и желтых людей, которые не удовлетворяют новым нормам эффективности? Что ж, мир — это мир, а не благотворительное учреждение, так что им придется исчезнуть,

Г. Г. Уэллс

Британский евгенический проект

В 1912 году либеральное правительство Великобритании вынесло на рассмотрение законопроект об умственной неполноценности, который поддержал Уинстон Черчилль. Законопроект предусматривал наказание для тех, кто вступал в брак с предположительно умственно неполноценными людьми. Документ был составлен таким образом, чтобы впоследствии в него можно было внести поправку об обязательной стерилизации. Кампанию против проекта

возглавил Джосайя Уэджвуд, член парламента от Либеральной партии, который, как и Гальтон, состоял в родстве с Дарвином. Уэджвуд атаковал законопроект как за слабые научные принципы, на которых тот основывался, так и за нарушение личной свободы, и привлёк достаточное число сторонников, чтобы снять законопроект с рассмотрения. Тогда Британия ближе всего подошла к введению евгенического законодательства.

Множество недопониманий Оставив в стороне возмутительные нарушения прав человека, биологический детерминизм, на который опиралась евгеника, основывался на неправильном понимании науки. Хотя гены влияют на многие аспекты здоровья и поведения людей и многие болезни и психические расстройства являются наследственными, признаки и нарушения, на которые пытались повлиять евгеники, не определяются одной лишь генетикой. Вентер был прав в широком смысле: гены сами по себе не программируют человеческое поведение и здоровье, но оказывают более тонкое воздействие.

Однако преступления, вдохновленные неправильным пониманием наследования, оказали долговременное влияние на всю науку. Впоследствии многие станут скептически относиться к любым утверждениям о том, что гены играют роль в формировании характера или поведения, и даже изучение этих вопросов зачастую будет восприниматься как политически некорректное. Такое отношение не более научно, чем ошибочные теории Гальтона и Нокса.

В сухом остатке
Гены влияют,
но не определяют

15 Эгоистичные гены

Ричард Докинз: «Мы всего лишь машины для выживания, самоходные транспортные средства, слепо запрограммированные на сохранение эгоистичных молекул, известных под названием генов. Это истина, продолжающая меня изумлять»

«Библия» генетического детерминизма, какой ее видят многие, была опубликована в 1976 году Ричардом Докинзом, в то время малоизвестным зоологом из Оксфордского университета. Хотя в «Эгоистичном гене» содержалось мало новых исследований и автор полагался на работы других ученых, включая Джорджа Уильямса, Уильяма Гамильтона и Джона Мейнарда Смита, книгу можно назвать одной из наиболее влиятельных книг современной биологии. Она остается выдающимся описанием сфокусированного на гене взгляда на эволюцию.

В «Эгоистичном гене» автор доказывает, что во многих традиционных взглядах на эволюцию и генетику фундаментальный принцип рассматривается задом наперед. Организмы не используют гены, чтобы размножаться; наоборот, гены используют организмы для репликации и перехода в следующее поколение. Ген является объектом естественного отбора¹. Эволюция действует на самовоспроизводящиеся наборы информации, а не на животных, растения или бактерии, которые их переносят.

С одной стороны, это банальная мысль: в синтетической теории постулируется, что генетические вариации — это лишь материал эволюции. Однако, с другой стороны, эта идея крайне провокационна. Докинз подразумевает, что фенотипы, создаваемые генами, не несут никакой ценности: хотя они и могут улучшить выживаемость и размножение особей, популяций и видов, они не отбираются для этих целей. Получается, что изменение фенотипа — это лишь побочный эффект,

¹ Это одно из самых спорных утверждений Докинза, и многие ученые считают, что естественный отбор в большей степени воздействует на популяции, чем на отдельных особей. —
Здесь и далее
примеч. перев.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1859

Дарвин публикует
«О происхождении видов»

1865

Мендель открывает
законы наследования

а основная цель генов — сохранить самих себя. «Эгоистичный ген» является наиболее радикальной интерпретацией аморальной природы естественного отбора, предполагающей, что нет аспектов поведения или физиологии, на которые не воздействует генетика.

Машины для выживания Короткая продолжительность жизни означает, что сегодня существо здесь, а завтра его уже нет. Однако его гены функционально бессмертны — по крайней мере до тех пор, пока они продолжают воспроизводить себя и жить в других телах. Для этого они строят «машины для выживания» — этой изящной фразой Докинз описал розы, амёб, тигров и людей, переносящих гены из одного поколения в другое.

Гены, которым удалось сделать как можно больше копий самих себя, — это гены, построившие машины для выживания, наиболее приспособленные к условиям среды. Таким образом, часто гены дают преимущества организмам, их переносящим: они приказывают клеткам производить адреналин для борьбы с хищниками, инсулин для метаболизма сахара или дофамин для работы мозга. Но эти адаптации — не более чем побочный продукт дарвиновского отбора на генетическом уровне, помогающего тем генам, которые чаще всего себя копируют.

В своей остроумной метафоре Докинз подразумевал именно это: для стороннего наблюдателя гены ведут себя эгоистично. Организмы дышат, едят и ведут себя определенным образом, поскольку это нужно их генам. Эта

Мемы

Возможно, единственной истинно оригинальной идеей в «Эгоистичном гене» была мысль о том, что культурные явления могут подвергаться естественному отбору аналогично генам. Докинз придумал термин «мем» для описания единицы культурной информации — религии, песни или анекдота, — передающейся от человека к человеку и конкурирующей с другими мемами в популярности. Как и гены, мемы могут мутировать, если их неправильно скопировать. Полезные мутации, делающие мем незабываемым, распространяются, тогда как мутации, портящие мем, вымирают. Это крайне спорная концепция: некоторые ученые считают ее изящной, а другие находят ее слишком красивой и неподкрепленной доказательствами.

1953

Франсис Крик и Джеймс Уотсон расшифровывают двойную спираль

1966

Джордж Уильямс (1926–2010) предлагает геноцентрический взгляд на эволюцию

1976

Ричард Докинз (р. 1941) публикует «Эгоистичный ген»

парадигма объясняет многие биологические и медицинские явления — например, почему мы ослабеваем по мере старения и умираем. С точки зрения гена нет смысла строить машину для выживания, которая будет продолжать работать после выполнения своей цели, а именно размножения и выращивания потомства, в котором гены вновь будут процветать.

Неправильно понятая метафора Однако выбранная Докинзом формулировка оставила широкое поле для зачастую намеренно неправильных интерпретаций критиками, считавшими его теорию слишком мрачной, упрощенной и детерминистской. Гены, конечно, не обладают сознанием и не имеют целей, они не эгоистичны в том смысле, в каком это свойственно людям. Философ Мэри Мидгли написала в известной рецензии: «Гены могут быть эгоистичными или бескорыстными в такой же степени, как атомы могут быть завистливыми, слоны абстрактными, а печень телеологическим». Однако такая аргументация была классическим нападением на воображаемого противника. Докинз явно написал, что гены на самом деле не эгоистичны, но, посмотрев на их работу, так может показаться. Его основная мысль заключается в том, что у эволюции нет мотивов.

Другой неправильный вывод таков: если гены ведут себя эгоистично, то и особи должны вести себя так же. Однако, как объяснил Докинз, эгоистичные гены необязательно создают эгоистичных людей. В пределах семьи, в которой многие гены одинаковы, особям генетически выгодно помогать друг другу. Биологи-математики использовали теорию игр, чтобы показать, как эгоистичные гены могут процветать, заставляя организмы сотрудничать для достижения общего блага. Эта концепция известна как взаимный альтеризм.

Теория эгоистичного гена также не подразумевает, что строение и поведение организмов объясняется только генами, как думали некоторые критики, включая Мидгли. Геноцентричный взгляд на эволюцию является редукционистской теорией,

Натуралистическая ошибка

Одно из частых заблуждений, связанных с Докинзом и вдохновленными им эволюционными психологами, состоит в представлении, будто эгоистичный ген оправдывает сомнительную мораль. Этот аргумент попадает в интеллектуальную ловушку, известную как натуралистическая ошибка. Если что-то естественно, оно не обязательно правильно. Докинз ясно объясняет, что если гены стимулируют насилие для собственного распространения, это не оправдывает преступление. В самом деле, нам необходимо исследовать такие влияния, чтобы их предупреждать. Докинз написал: «Осознаём, к чему стремятся наши собственные эгоистичные гены, и тогда у нас по крайней мере будет шанс нарушить их намерения — то, на что никогда не мог бы посягнуть ни один другой вид».

но не детерминистской: он не исключает воздействия среды. Фенотипы отдельных особей, утверждает Докинз, являются продуктом и генов, и окружения. Это основная причина, почему эволюция не работает через фенотипы, которые всегда различаются между особями и, следовательно, разрушаются смертью. Эволюция действует на более долгоживущие и постоянные гены.

Эволюционная психология «Эгоистичный ген» вдохновил целое поколение биологов по-новому посмотреть на то, как гены влияют на жизнь людей и формируют не только наши тела, но и умы. Геноцентричный взгляд способствовал пониманию того, что мы — животные, мозг — эволюционировавший орган, и его свойства не избежали влияния эгоистичных генов, стремящихся выжить.

Эти идеи сыграли очень важную роль в развитии новых наук — эволюционной психологии и социобиологии, стремящихся объяснить аспекты нашего поведения в терминах дарвиновской адаптации. Ученые Леда Космидис, Джон Туби, Дэвид Басс и Стивен Пинкер доказывают, что многие явления, свойственные человеческим сообществам, включая агрессию, кооперацию, сплетни и типичное мужское и женское отношение к сексу и риску, свойственны людям потому, что они эволюционировали. Эти признаки встречаются повсюду, поскольку — по крайней мере, в прошлом — они помогали людям выживать и процветать и обеспечивали распространение соответствующих генов по генофонду. Эгоистичные гены помогли нам, людям, стать теми, кто мы есть.

«Эгоистичный ген» произвел тихую и практически мгновенную революцию в биологии. Объяснения были предельно логичными, фундаментальные аргументы были сформулированы из первых принципов, и после прочтения книги сложно представить себе, что мир может быть устроен иначе»

Алан Графен

В сухом остатке
Эгоистичность генов
не оправдывает
поведение людей

16 Чистая доска

Карл Маркс: «История есть не что иное, как непрерывное изменение человеческой природы»

У биологического детерминизма всегда был сильный интеллектуальный противник — точка зрения, согласно которой воспитание, а не природа несет ответственность за формирование человеческих признаков. Эта альтернативная философия, присваивающая центральную роль культурным и социальным влияниям, начала доминировать в научном мире в середине XX века.

Когда молекулярная биология только-только начинала раскрывать секреты ДНК, генетика и эволюция были отодвинуты на задний план новой парадигмой, утверждавшей, что биология придала человеческому мозгу практически неограниченную податливость. Ее приверженцы доказывали, что люди при рождении, по сути, представляют собой «чистые доски».

Обычно считается, что доктрина чистой доски, утверждающая, что люди обладают ограниченным числом врожденных свойств и развивают свой характер через жизненный опыт и обучение, была придумана философом XVII века Джоном Локком. На самом деле более ранние версии можно встретить у Аристотеля, Фомы Аквинского и исламского мыслителя Ибн Сины. Доктрина стала популярной во времена Просвещения, поймав антимонархические настроения: если способности человека не врожденные, а приобретенные, то наследование власти нельзя оправдать. Для Локка чистая доска был символом личной свободы.

Впоследствии эта теория будет ассоциироваться с левыми политическими движениями. Хотя многие ранние социалисты поддерживали евгенику, последующие поколения стали относиться к ней с подозрением, помня о том, как она использовалась для оправдания угнетения

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

XVII век

Джон Локк (1632–1704) создает теорию «чистой доски»

начало XX века

Работы Б. Ф. Скиннера (1904–1990) и Франца Боаса (1858–1942) приводят к распространению социальной модели развития человека

уязвимых расовых и социальных групп, особенно жестоко в нацистской Германии. Либерализм отверг концепцию биологической человеческой природы, которая теперь рассматривалась как инструмент для закрепления превосходства патриархальных и буржуазных элит.

Социальная модель На смену подходу Локка пришла современная формулировка теории чистой доски, взявшая свое начало в социальных науках. Из психологии заимствована известная идея Зигмунда Фрейда о том, что взгляды и душевное здоровье человека могут быть объяснены в терминах детского опыта. К ней добавился бихевиоризм Б. Ф. Скиннера, согласно которому людей можно обучить любому поведению — аналогично собакам Павлова, пускавшим слюну при звуке колокольчика.

Антропология внесла свой вклад в виде работ Франца Боаса и Маргарет Мид, чьи сравнительные исследования различных обществ показали, что традиции могут направлять человеческое поведение в любую сторону. Мид, предположительно, обнаружила миролюбивые племена в Новой Гвинее и свободную любовь среди женщин Самоа. Эти исследования, основанные на скудных данных, тем не менее оказали огромное влияние на контркультурные группы, поскольку они противоречили принятым взглядам на сексуальные нравы и насилие.

1984

В футуристических антиутопиях генетический детерминизм часто используется в качестве сюжетного хода, однако наиболее известная антиутопия описывает жестокие последствия противоположной философии. В «1984» Джорджа Оруэлла правительственный агент О'Брайен объясняет Уинстону Смит, что диссиденты никогда не победят партию, потому что партия может управлять поведением людей для достижения собственных целей:

«Вы воображаете, будто существует нечто, называемое человеческой природой, и она возмутится тем, что мы творим, — восстанет. Но человеческую природу создаем мы. Люди бесконечно податливы».

Аппаратчик Большого Брата звучит очень похоже на Маргарет Мид: «Нам остается только заключить, что человеческая природа необыкновенно податлива, что она точно и контрастно реагирует на контрастные условия среды».

1928

Маргарет Мид (1901–1978) публикует книгу «Взросление на Самоа»

1975

Пикетирование лекций Э. О. Уилсона (р. 1929) после публикации книги «Социобиология: новый синтез»

1984

Стивен Роуз (р. 1938), Леон Камин (р. 1928) и Ричард Левонтин (р. 1929) публикуют книгу «Не в наших генах»

Эти идеи также вписывались в политические и экономические теории Карла Маркса, рассматривавшего человеческую природу как нечто, что можно изменить и направить в сторону революции. Левые, отрицавшие марксизм, также приняли «чистую доску». Для них она стала постмодернистской мантрой о том, что поведение и знания есть социальные конструкции, а любая истина относительна.

В результате, как пишут Леда Космитис и Джон Туби, родилась стандартная социальная модель человеческого поведения. В этой парадигме человеческая природа не едина и не фиксирована, но может принимать любые формы при соответствующем культурном воздействии. Если генетическое влияние и учитывается, то оно вторично по отношению к окружающей среде. Для приверженцев модели она символизирует справедливое общество: если всему можно научиться, то людей можно научить ценить равенство. Социальная справедливость и мораль переплелись с мнением, что ничто человеческое не определяется генами и даже не зависит от них.

Не в наших генах Многие приверженцы этой философии имели благородную цель — распространение личной свободы и борьбу против несправедливостей, которые пытались оправдать ненаучным генетическим детерминизмом. Теория стала очень популярна среди либеральных ученых, включая Стивена Джея Гулда, а также социологов и культурологов. Но при этом она активно сопротивлялась любым научным открытиям, показывающим, что генетика влияет на человеческую природу. Казалось, что любые доказательства такого рода угрожают самим основам свободы и равенства, поэтому подобным выводам и исследованиям необходимо противостоять.

В результате ученые, изучавшие влияние генетики на человеческое поведение, оказались в ситуации, где их мнения и политические взгляды демонизировались и извращались вплоть до фашизма. Примером может служить Э. О. Уилсон, великий теоретик эволюции и борец за охрану природы, совсем не правый консерватор, однако

«Как только [социологи] положились на ленивый аргумент о том, что расизм, сексизм, война и политическое неравенство нелогичны или фактически неправильны, ибо не существует человеческой природы как таковой (в отличие от моральной ущербности, которая с природой никак не связана), любое открытие, связанное с человеческой природой, было, по их же логике, равносильно утверждению о том, что расизм, война и политическое неравенство не так уж и плохи»

Стивен Пинкер

«Если генетический детерминизм окажется правдой, мы научимся с ним жить. Но я повторю, что нет доказательств его существования, что грубые версии прошлых веков раз за разом опровергались, а его непреходящая популярность используется для поддержания социальных предубеждений теми, кому выгоден статус-кво»

Стивен Джей Гулд

в 1970-е годы, когда он посмел предположить, что человеческая природа, как и природа других животных, имеет биологические основы и ее изучение может принести ценные плоды, его лекции пикетировались, а студенты поливали его водой.

Левые биологи Стивен Роуз, Леон Камин и Ричард Левонтин ответили книгой «Не в наших генах» (1984), в которой они обвинили Уилсона, Ричарда Докинза и других социобиологов в грубом детерминизме, направленном на поддержание статус-кво. Авторы написали: «Они утверждают, что прошлое и настоящее социальное устройство является неизбежным проявлением специфических функций генов».

Такие атаки были бессмысленными по двум причинам. Во-первых, они создавали воображаемого противника. Невозможно найти серьезного биолога, верящего в то, что поведение и социальное устройство являются «неизбежным проявлением специфических функций генов». Во-вторых, ученые, отрицающие модель социальной науки, предлагают более скромную точку зрения: гены, наравне с культурой и окружающей средой, вносят вклад в человеческую природу. Докинз в рецензии на книгу «Не в наших генах» написал: «Редукционизм в смысле "суммы частей", очевидно, глуп, и его не найдешь в работах настоящих биологов».

Более того, культурный детерминизм может быть не менее опасен для человеческих свобод, чем его генетический аналог. Он подразумевает, что мы не заложники своих генов, но заложники своих родителей, учителей и общества. Люди, выросшие в нищете, навсегда останутся маргиналами, а богатые люди всегда будут сохранять свои привилегии. В аутизме виноваты «холодные матери», а проблемы взрослых в отношениях созданы излишней опекой со сторон семьи. Такой взгляд на мир не менее мрачен, чем вера в то, что все наши характеристики заложены в генах. Социальную справедливость он не принесет.

В сухом остатке
Социум важен,
но не настолько

17 Природа через воспитание

Фрэнсис Гальтон: «Фраза “природа и воспитание” — очень удобное сочетание слов, поскольку оно аккуратно разделяет на две части бесчисленные элементы, из которых состоит личность»

Дикарь Калибан, по словам его хозяина Просперо, был «дьявол, чистый дьявол, на чью природу воспитание не липнет». За несколько десятилетий до того, как Шекспир написал «Бурю», святой Игнатий де Лойола основал орден иезуитов с их знаменитой максимой: «Дайте мне ребенка на воспитание до семи лет, и я верну вам мужчину». Споры о вкладе наследственности и опыта в человеческую природу имеют глубокие исторические корни.

Как мы видели, проблема «природы против воспитания» стала одним из наиболее политизированных вопросов генетической эры. На одном краю стояли те, кто искал и находил генетические объяснения человеческой психологии; на другом — те, кто верил, что она формируется культурой. Предполагалось, что им не найти общий язык. Эволюционный психолог Сара Блаффер Хрди шутила, что мы генетически запрограммированы противопоставлять природу и воспитание.

Однако два лагеря не настолько разнесены, как кажется. Представители обеих точек зрения не раз высмеивали мнения друг друга, и многие их споры на самом деле касаются лишь вклада «природы» и «воспитания». Мало кто из школы «природы» является истинным генетическим детерминистом, верящим, что любой человеческий признак можно отследить обратно до триплетов ДНК. Аналогично, хотя сильный культурный детерминизм широко распространен, большинство сторонников «воспитания» утверждают, что важность генов просто

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1934

Асбьорн Феллинг (1888–1973)
идентифицирует фенилкетонурию

1953

Открытие двойной спирали ДНК

преувеличена. Сейчас противостоящие стороны постепенно сближаются, поскольку наше понимание работы генов показывает, что две эти силы зачастую невозможно отличить одну от другой.

Болезнь, вызываемая генами и окружающей средой

В 1934 году норвежский врач Асбьорн Фёллинг начал лечить брата и сестру, которые родились нормальными, но вскоре начали выказывать признаки умственной отсталости. Фёллинг провел анализ мочи и обнаружил в ней повышенное содержание аминокислоты фенилаланина. Он открыл причину ухудшения здоровья детей — наследственное заболевание фенилкетонурию, также известное как ФКУ.

Люди, страдающие ФКУ, несут две копии рецессивного гена, в результате чего у них не синтезируется фермент ФАГ. Они не способны превращать фенилаланин в другую аминокислоту, тирозин, что приводит к химическому дисбалансу, нарушающему развитие мозга. Однако эту болезнь можно лечить. При ранней диагностике младенцам с ФКУ прописывают диету с малым содержанием фенилаланина без грудного молока, а впоследствии с ограничениями мяса, молочных продуктов, бобовых и крахмала. Благодаря этому мозг развивается нормально.

Какие условия среды важны?

Поскольку очень малое число психологических характеристик определяется генетикой, окружающая среда должна играть важную роль. Но какие факторы наиболее важны? Можно предположить, что все определяется семьей, но, за исключением случаев дурного обращения, это не так.

Американский психолог Джудит Рич Харрис показала, что дети, растущие в одном доме, различаются по большинству аспектов развития. Что имеет

значение, так это их друзья. Аналогично тому, как дети иммигрантов подхватывают акценты своих товарищей, а не родителей, они с большей вероятностью будут разделять их социальные взгляды и личные качества.

Родители могут научить детей навыкам, например игре на пианино, но они не могут повлиять на способности к музыке. И хотя они и влияют на счастье своих отпрысков, это не обязательно сформирует взгляд детей на жизнь.

2001

Публикация черновых вариантов генома человека

2002

Дунединское исследование демонстрирует вклад генетики и окружающей среды во многие аспекты здоровья и поведения

ФКУ вызывается как генетикой, так и окружающей средой. Ни генотип, ни рацион сами по себе не приведут к умственной отсталости — только вместе они наносят вред. Это открытие помогло тысячам детей, поскольку сейчас младенцев проверяют на наличие мутации и предупреждают повреждение мозга до его возникновения.

Исследования близнецов Многие сходные явления были обнаружены при исследовании близнецов. Однояйцевые близнецы обладают одинаковой ДНК, тогда как разнояйцевые делят половину ДНК — они настолько же родственны друг другу, как любые брат и сестра. Однако все близнецы делили чрево и имеют общую семью и культурное окружение. Сравнение двух типов близнецов может показать, насколько важную роль играет наследование.

Генетика способностей

Часто вопрос «природа против воспитания» смахивает на спор про курицу и яйцо. Возьмем для примера спортивные способности. Если мальчик унаследовал сильные, быстро сокращающиеся мышцы и большой объем легких, он, скорее всего, будет бегать быстрее, чем его товарищи. В результате он полюбит спорт, привлечет внимание школьного тренера, вступит в команду по бегу и будет тренироваться для повышения своих результатов. Он станет искать условия, подходящие для его генов.

По-видимому, аналогичная логика применима и к другим способностям, например интеллекту и музыкальности. Гены не формируют интеллект, но могут лежать в основе способности к обучению и приводить к тому, что ребенок концентрируется на уроках и любит проводить свободное время в библиотеке.

По многим признакам, включая интеллект, черты характера, экстраверсию, невротизм и даже сексуальную ориентацию, религиозность и политический консерватизм, однояйцевые близнецы более похожи друг на друга, чем разнояйцевые. Это указывает на то, что гены влияют на эти аспекты личности.

Однако совпадение между однояйцевыми близнецами редко стопроцентное — их уровень интеллекта сходен на 70 %, а у разнояйцевых близнецов сходство составляет примерно 50 %. Таким образом, наследственность не может быть единственным определяющим фактором; если бы это было так, то однояйцевые близнецы были бы идентичны. Большинство человеческих черт нельзя списать только на генетику или только на воспитание.

Дунединское исследование Еще более убедительные доказательства были получены в серии исследований под руководством Авшалом Каспи и Терри Моффит. Ученые изучали группу детей, родившихся в 1972–1973 годах в Дунедине, Новая Зеландия. Они регистрировали подробности их жизненного опыта и анализировали ДНК. Результаты разрушили дихотомию природа–воспитание.

Сначала Моффит и Каспи исследовали две аллели гена MAOA. Мальчики, несущие одну из аллелей, чаще ведут себя антисоциально и конфликтуют с законом — но только если в детстве с ними плохо обращались. Если они росли в хороших семьях, то с ними все было в порядке, несмотря на «рисковую» аллель. Это не «ген преступности», и здесь нет никакого детерминизма, ни генетического, ни культурного. Окружающая среда должна активировать генетический вариант, и только тогда может случиться беда.

Ген переносчика серотонина 5НТТ, также обладающий двумя аллелями, участвует в формировании настроения. Моффит и Каспи показали, что люди, несущие одну из аллелей, в 2,5 раза чаще страдают клинической депрессией, чем люди с другим вариантом гена, но, опять же, только в особых условиях. Риск увеличивается у людей, испытывающих стрессовые жизненные события — безработицу, развод и смерть близких, но даже тогда это только повышенный риск, а не предопределенность. В счастливых обстоятельствах их генотип не имеет значения.

Ученые также обнаружили, что один вариант гена COMT повышает риск развития шизофрении, если его носители в подростковом возрасте курили марихуану. Одно из последних открытий показало, что дети, которых кормили грудью, обладают более высоким интеллектом, но только если у них особый генетический профиль. А вот дети с другими генетическими характеристиками от кормежки грудным молоком не получают никаких преимуществ.

Все это показывает бессмысленность противостояния природы и воспитания. Вопрос состоит не в том, что из них главное, а как они работают вместе. Природа проявляется через воспитание, а воспитание — через природу, и вместе они формируют наши характер, способности, здоровье и поведение.

«Не меньше столетия спор об интеллекте звучал как «природа против воспитания». Мы начинаем понимать, что природа и воспитание работают вместе»

Терри Моффит

В сухом остатке
Гены и окружение
работают вместе

18 Генные болезни

Майкл Раттер: «Большинство людей, даже многие врачи, до сих пор исходят из того, что “гены отвечают” за определенные заболевания. Однако гены, оказывающие столь масштабное воздействие, скорее исключение, а не правило»

Если гены попадают в заголовки новостей, то обычно это связано с болезнями. Мы постоянно сталкиваемся с заявлениями, что открыты «гены болезни Альцгеймера», «гены рака груди», даже «гены ожирения». Мы знаем, что ген болезни Хантингтона лежит на хромосоме 4, а ген серповидноклеточной анемии — на хромосоме 11. Можно провести анализ эмбрионов на наличие генов муковисцидоза или гемофилии и перенести в матку только здоровые зародыши.

Поэтому можно простить людей, считающих, что гены только тем и занимаются, что вызывают болезни. Но, как отметил научный журналист Мэтт Ридли, это столь же глупо, как и определять функцию сердца по сердечным приступам, а поджелудочной железы — по диабету. На самом деле не существует генов, «отвечающих» за конкретные болезни. «Ген болезни Хантингтона» есть не только у людей, страдающих этим тяжелым неврологическим заболеванием. Он есть у всех нас. Люди с болезнью Хантингтона отличаются тем, что несут версию с губительной мутацией. Можно сказать, они несут «патоген».

Зачастую наличие генов, которые описывают как «ответственные» за болезнь, необязательно означает развитие болезни. Например, гены BRCA1 и BRCA2 так тесно связаны с раком груди, что их даже называли в честь этой болезни. У женщин, несущих мутированные копии, риск развития опухолей груди очень высок и может достигать 80 %. Но это означает, что у 20 % носителей рак не разовьется. Это гены с неполной пенетрантностью — они влияют на заболевание, но необязательно его вызывают.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1865

Мендель открывает законы наследования

1993

Открытие мутации болезни Хантингтона

Простое и сложное наследование Некоторые мутации, конечно, несут в себе неизбежность. Если человек унаследовал в определенном гене слишком много повторностей ЦАГ, то у него разовьется болезнь Хантингтона. Число повторов даже покажет, в каком возрасте начнется дрожание конечностей, резкие перемены настроения и неврологические повреждения, ведущие к смерти. При 40 повторах человек остается здоровым в среднем до 59 лет, но при 50 он заболит до того, как ему исполнится 30.

Болезнь Хантингтона — одна из немногих, для которых действует генетический детерминизм. Люди могут избежать таких мутаций, только если наука придумала лечение или что-то другое убило их раньше. Известно более 200 таких заболеваний, и они обычно передаются по менделевским законам. Между генотипом и фенотипом, мутацией и болезнью существует прямая связь.

Часть болезней аутосомные (переносятся на неполовых хромосомах) и доминантные, то есть наследования одной копии достаточно для развития заболевания. К ним относятся болезнь Хантингтона и наследственный неполипозный рак толстой кишки. Другие, например муковисцидоз и серповидноклеточная анемия, являются аутосомными рецессивными. Заболеют только гомозиготные люди, несущие две копии дефектной аллели,

Аутизм

Даже когда наследование очень сильно влияет на заболевание, бывает крайне сложно найти нужные гены. Изучение близнецов и их семей показало, что аутизм наследуется и, следовательно, гены оказывают на него значительное воздействие. Но, несмотря на десятилетия исследований, до сих пор не обнаружены гены, способствующие развитию этого расстройства.

Можно сделать два предположения. Первое: «гена аутизма» не существует и риск развития этого расстройства увеличивается или снижается в результате взаимодействия десятков и сотен нормальных генетических вариантов, каждый из которых сам по себе оказывает минимальное влияние. Второе: аутизм может вызываться очень редкими спонтанными мутациями, уникальными для каждого человека или семьи. Мы подробнее рассмотрим аутизм в главе 50.

1995

Открытие мутаций BRCA1 и BRCA2

2001

Завершение черновых вариантов генома человека

а гетерозиготы с единственной копией не будут испытывать каких-либо симптомов. Еще один тип заболеваний, например гемофилия и мышечная дистрофия Дюшена, переносится на X-хромосоме и чаще поражает мальчиков.

Однако обычно заболевания, на которые влияет генетика, не так просты. На многие распространенные болезни, являющиеся основными причинами слабого здоровья и смерти в развитом мире, включая сердечно-сосудистые заболевания, диабет и большинство раков, гены влияют, но нельзя найти прямую причинно-следственную связь между мутацией и болезнью.

Иногда, как в случае генов BRCA, дефектный ген оказывает очень сильное влияние, но не определяющее. Чаще десятки генов, каждый из которых оказывает незначительное воздействие, вместе делают людей более восприимчивыми к болезни. Такие генетические вариации — каждая в отдельности — безобидны. Но вместе они объясняют, почему в некоторых семьях страдают от повышенного кровяного давления, а в других семьях часто развивается рак.

Почему гены болезней выживают? Если «патогены», вызывающие болезнь Хантингтона и муковисцидоз, настолько вредны, то встает вопрос: почему эволюция их не уничтожила? Естественный отбор жесток по отношению к аллелям, хоть немного ухудшающим шансы на выживание, а здесь речь идет о катастрофических последствиях. Как они смогли зацепиться за свое место в генофонде человечества?

Иногда это просто несчастный случай. Спонтанная мутация в сперматозоиде или яйцеклетке, зачавших человека, может привести к катастрофическим последствиям. По такому механизму часто развиваются болезни, вызванные дополнительными генетическими повторами, например Хантингтон и синдром ломкой X-хромосомы (вызывающий умственную отсталость). Маленькая ошибка превращает нормальное число повторов в губительное.

Другие вредные мутации выживают, потому что они оказывают вред в позднем возрасте, после того как носитель завел и вырастил детей. Примерами служат многие раки и та же болезнь Хантингтона, поскольку они развиваются, когда человеку за 50. В этих условиях естественный отбор не действует. Люди с такими дефектами дают столько же потомства, сколько и здоровые.

У нас всех есть ген Вольфа-Хиршхорна, за исключением, как это ни странно, людей, страдающих синдромом Вольфа-Хиршхорна

Мэтт Ридли

В случае рецессивных заболеваний действует еще один фактор. Часто эти болезни процветают потому, что люди, несущие одну копию мутантного гена, обладают каким-либо преимуществом. Например, одна копия дефекта, вызывающего серповидноклеточную анемию, делает человека более устойчивым к малярии. Эволюционное преимущество гетерозиготности перевешивает цену

Рак и диабет: еще один компромисс?

Серповидноклеточная анемия — не единственное заболевание, выживающее за счет генетического компромисса. Недавние исследования показали, что сходное явление может существовать для диабета 2-го типа (развивающегося у взрослых) и некоторых раков. Были обнаружены генетические варианты, повышающие риск одного заболевания, но снижающие риск развития другого.

Возможно, эти гены влияют на скорость деления клеток. Варианты, стимулирующие деление, могут защищать от диабета, поскольку они усиливают регенерацию производящих инсулин бета-клеток в поджелудочной железе. Но при этом они могут увеличивать вероятность роста раковых клеток. Варианты, замедляющие деление клеток, будут действовать наоборот.

зачатия нескольких гомозиготных детей, страдающих тяжелым заболеванием. Серповидноклеточная мутация распространена в областях, где часты эпидемии малярии, и такой генетический компромисс имеет смысл.

Со сложными заболеваниями, например сердечно-сосудистыми, в которые вносит вклад множество генов, все иначе. Варианты, слегка увеличивающие риск, лучше вообще не рассматривать как безвредные. Это часто встречающиеся варианты, оказывающие различное влияние, — по-научному их называют плейотропными, от греческого словосочетания «множество воздействий». Эти воздействия могут быть как положительными, так и отрицательными, поэтому они широко распространены по генофонду.

Гены не отвечают за болезни, и даже дефектные гены не являются причиной большинства недугов. Гены, совместно с окружающей средой, лишь косвенно влияют на развитие заболеваний.

В сухом остатке
Гены «не отвечают»
за болезнь

19 Охота за генами

Марк Маккарти, Оксфордский университет: «В основном мы обнаруживаем, что для любого заболевания существует ноль или, в лучшем случае, один или два гена, оказывающих большое влияние на его развитие. Затем существует набор генов — возможно, от пяти до десяти, — оказывающих среднее воздействие в 10 или 20 процентах, и сотни генов с еще меньшим эффектом»

В конце 1970-х годов Нэнси Векслер, дочь американского врача, начала искать генетическую мутацию, вызывающую болезнь Хантингтона. Мать и дяди Векслер страдали этим заболеванием, и она знала, что унаследовала его с вероятностью 50 %. Она рассуждала, что если найти дефект, то это позволит людям в ее положении узнать, вынесен ли им генетический смертельный приговор. Также это может привести к разработке лечения.

Узнав о том, что в Венесуэле есть семья с высокой частотой болезни Хантингтона, Векслер в 1979 году отправилась на озеро Маракайбо, где она собрала образцы крови у более чем 500 человек. Она отправила образцы своему коллеге Джиму Гуселле для генетического анализа. Его команда сравнивала ДНК здоровых людей и людей, страдающих болезнью Хантингтона, и к 1983 году поиски свелись к короткому плечу хромосомы 4. Но для идентификации гена, производящего белок хантингтин, понадобилось еще десятилетие.

Сделанное в 1993 году открытие стало первой большой победой генетики заболеваний, но оно потребовало огромных затрат времени и труда. Проект занял 14 лет, и хотя в результате был разработан метод, позволяющий выявить заболевание (Векслер решила не проводить такой анализ для себя*), вылечить эту болезнь по-прежнему невозможно.

* Ни у Нэнси Векслер, ни у ее сестры Элис, также внесшей значительный вклад в исследование болезни Хантингтона, симптомы заболевания так и не проявились.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1976

Нэнси Векслер (р. 1945) начинает поиск мутации Хантингтона

1993

Команда Векслер идентифицирует мутацию хантингтина на хромосоме 4

К тому же мутация Хантингтона лежала на поверхности. Она оказывает катастрофический эффект, является аутосомной доминантной и наследуется по менделевским законам. Это означает, что по сравнению с другими генами ее найти просто. Гены, не так явно влияющие на болезни, обнаружить будет сложнее.

Анализ сцепления Ген болезни Хантингтона обнаружили при помощи анализа сцепления, который до недавнего времени считался наиболее эффективным методом определения влияния генов на заболевания. Он основывается на том, что благодаря рекомбинации (см. главу 6) расположенные рядом на хромосоме гены обычно наследуются вместе.

Сначала ученые отбирают некоторое число однонуклеотидных полиморфизмов (сипов) — последовательностей ДНК, отличающихся в одной «букве». Они станут маркерами, расположенными вдоль генетического кода на определенном расстоянии друг от друга. Затем эти маркеры ищут в семьях, в которых есть генетическое заболевание — например, болезнь Хантингтона. Если маркер встречается у людей, страдающих исследуемым заболеванием, но не у здоровых членов семьи, то он должен лежать вблизи мутации, которую теперь можно обнаружить и секвенировать. Поскольку у членов семьи ДНК очень похожа, обычно достаточно рассмотреть пару сотен маркеров у нескольких десятков человек.

Однако данный метод применим только к относительно редким заболеваниям, вызванным мутациями с сильными эффектами, как в случае болезни Хантингтона или BRCA1 (см. главу 18). Чтобы найти более тонкие воздействия на болезни, требуется рассмотреть значительно большее число людей. Необходимо выйти за пределы семьи и изучать неродственников с менее похожей ДНК. И для получения статистики данного гена придется исследовать сотни тысяч генетических маркеров. До недавнего времени этот процесс был дорогостоящим, продолжительным и практически невыполнимым.

Полногеномный поиск ассоциаций Сейчас анализ сцепления стал гораздо проще благодаря двум новым инструментам, перевернувшим генетику. Первый инструмент — это ДНК-микрочип, позволяющий одновременно искать в человеческой ДНК миллионы вариаций.

«Мы вошли в новую эру широкомасштабной генетики, которую еще несколько лет назад было невозможно и представить»

Питер Доннелли

2001

Завершение черновых вариантов генома человека

2005

Завершение карты гаплотипов делает полногеномный поиск ассоциаций доступным инструментом

2007

Публикация первой волны полногеномного поиска ассоциаций

Второй — карта гаплотипов (*HarMap*), завершенная в 2005 году схема, показывающая, какие сегменты генома, или гаплотипы, обычно наследуются вместе.

Первый этап нового метода, получившего название «полногеномный поиск ассоциаций», состоит в отборе 500 000 снипов, отмечающих каждый гаплотип. Затем ДНК-чипы используются для поиска этих маркеров у тысяч людей, страдающих определенным заболеванием, скажем, диабетом 2-го типа, и у такого же числа здоровых контролей. Любые маркеры, которые чаще встречаются в какой-либо из групп, исследуют более подробно и определяют части генома, связанные с повышенным или пониженным риском заболевания.

ДНК-чипы

Исследовательские проекты типа CCC не появились бы без изобретения ДНК-чипов. ДНК-чип — это матрица, на которую нанесены сотни тысяч микроскопических фрагментов ДНК, каждый из которых соответствует определенному снипу. Когда исследуемый образец ДНК попадает на чип, любая последовательность, совпадающая со снипом, свяжется с соответствующим участком матрицы. Благодаря чипам можно одновременно искать сотни тысяч генетических маркеров и находить снипы, содержащиеся в исследуемом образце.

Красота этого метода заключается в том, что он может дать совершенно неожиданные результаты. Если вариант повышает риск заболевания более чем на 20 %, полногеномный поиск ассоциаций его найдет, даже если раньше этот ген ни в чем не подозревался. Например, вариант гена *FTO* вызывает у мышей срастание пальцев. В 2007 году один из первых полногеномных поисков ассоциаций, проведенный компанией *Wellcome Trust Case Control Consortium* (CCC), показал, что у людей ген *FTO* повышает риск ожирения.

В начале 2007 года наука почти не знала распространенных генетических вариантов, влияющих на болезни. Но уже к весне 2008 года, когда полногеномный поиск ассоциаций заработал, было идентифицировано более 100 генов. Компания CCC обнаружила варианты, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ревматическим артритом, болезнью Крона, биполярным расстройством и обоими типами диабета, а также ожирением и ростом. Другие команды нашли варианты, влияющие на рак груди, рак простаты, сердечные приступы и рассеянный склероз. Постоянно публикуются новые интересные данные. Даже осторожные ученые в открытую заявляют о прорыве в нашей способности читать и понимать геном.

По отдельности эти варианты оказывают слабое воздействие, повышая риск на 10–70 %. Однако, если их объединить с другими вариантами, эффект может быть значительным. Помимо этого, они еще и очень распространены: варианты, идентифицированные CCC, встречаются у 5–40 % представителей европеоидной расы. Поскольку болезни, с ними связанные, проявляются часто, они влияют на сотни миллионов жизней.

Генетика перешла на новый уровень. Когда-то она ограничивалась нахождением мутаций, оказывающих катастрофическое влияние, но на очень небольшое число людей. Теперь она отслеживает варианты, оказывающие частичное воздействие, но на распространенные заболевания. Можно назвать это демократизацией генома.

Проект «1000 геномов»

Одним из следующих этапов охоты за генами, влияющими на наше здоровье, является международный проект по картированию целых геномов более 1000 человек, ставший доступным благодаря новым технологиям. Проект позволит ученым обнаружить и описать все генетические варианты, встречающиеся по крайней мере у одного человека из 100. Это каталог генома. Если маркерный снип показал, что часть генома может быть связана с заболеванием, генетики смогут тут же найти все распространенные варианты в этой области хромосомы и определить, есть ли там гены, влияющие на наблюдаемый эффект*.

* Проект завершили в 2011 году, и все полученные данные были выложены в интернет. Ученые могут легко узнать расположение, частоту встречаемости и структуру гаплотипов для 15 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов, 1 миллиона коротких вставок и делеций и 20 000 структурных вариантов.

В сухом остатке
Распространенные
генетические
варианты могут
влиять на болезни

20 Рак

Майк Страттон, глава проекта «Геном рака», 2000 г.: «Я очень удивлюсь, если через двадцать лет лечение рака не преобразится»

Несмотря на то что большинство болезней является результатом сложного взаимодействия наследственности и окружения, продуктами природы и социума, есть одна болезнь, которая всегда основана на генетике. Точнее, это не одно заболевание, но группа из более чем 200, — раки. Опухоли мозга и груди, карциномы легких и печени, меланомы кожи и лейкомии крови обладают одним общим свойством: это болезни генов.

Такое утверждение может показаться неожиданным, поскольку зачастую считается, что рак вызывается воздействием окружающей среды. Солярии и меланома, вирус папилломы человека и рак шейки матки, асбест и мезотелиома, курение и любой рак, какой можно себе представить, — существует множество доказательств вклада окружения, часто решающего, в формирование опухолей. Однако все эти канцерогены в конце концов вредят здоровью одинаковым способом — они повреждают ДНК.

Рак является результатом генетического дефекта. Когда клетка делится, она должна удвоить свою ДНК. По оценкам, за жизнь человека происходит 100 000 000 миллионов делений клеток. Каждое из них потенциально может привести к ошибкам генетического кода дочерних клеток и сделать их раковыми.

В здоровых тканях клеточное деление строго контролируется генетическими сигналами, позволяющими делению происходить только тогда, когда это нужно. Рак начинается, когда деление выходит из-под контроля. Спусковым крючком служит ошибка копирования, часто

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1953

Открытие двойной спирали ДНК

1971

Ричард Никсон объявляет
«Войну против рака»

всего в одной «букве». Многие такие ошибки безобидны и не меняют функцию генома, но когда они случаются не в том месте, последствия могут быть катастрофическими.

Онкогены и опухолевые супрессоры Генетические ошибки, запускающие рак, могут быть наследственными или появляться в результате воздействия канцерогенных веществ или радиации. Однако для начала разрушительной карьеры опухоли требуется, чтобы ошибки появились в двух широких категориях генов. К первому классу относятся онкогены — гены, которые в случае повреждения дают клеткам новые свойства, делающие их злокачественными. Второй класс — это опухолевые супрессоры, надсмотрщики генома, которые обнаруживают мутации онкогенов и приказывают клеткам-носителям убить себя.

Большинство клеток, приобретающих мутации онкогенов, отключаются опухолевыми супрессорами и совершают самоубийство посредством процесса, известного как апоптоз. Однако клетки, содержащие мутации в обоих типах генов, могут избежать такой запрограммированной смерти и стать раковыми, хотя обычно для этого требуется повреждение еще множества

Теломеры

Другой генетической подсказкой к ракам служат длинные участки повторяющейся ДНК на концах хромосом — теломеры. Они защищают нас от потери генетической информации. Без них в каждом цикле деления клеток будут теряться важные гены, поскольку обычно ДНК не может скопировать себя полностью до самого конца хромосомы. Теломеры берут на себя эти повреждения и немного укорачиваются после каждого клеточного деления. Когда они полностью исчезают, клетка умирает. Потеря теломер является одной из основных причин старения.

Раковые клетки способны неограниченно расти за счет своей способности копировать теломеры. Они несут мутации, позволяющие им синтезировать фермент теломеразу. Благодаря ему они могут неконтролируемо делиться, однако теломераза также может стать мишенью для медицинской атаки. Несколько лекарств, ингибирующих теломеразу, сейчас находятся на стадии клинических исследований*.

* Первым (и на 2015 год единственным) ингибитором теломеразы, вступившим в стадию клинических исследований на людях, стал препарат «Иметелстат», показавший результаты при лечении раков крови.

1986

Ренато Дюльбекко предлагает секвенировать человеческий геном для лучшего понимания рака

2003

Проект «Раковый геном» связывает ген BRAF со злокачественной меланомой

2008

Запуск Международного консорциума генома рака

генов. Клетки будут неограниченно делиться, передавая свое мутированное наследие потомкам, и образовывать инородную ткань, которая со временем может метастазировать по телу, повредить органы и убить человека.

Многие онкогены, запускающие рак, участвуют в формировании опухолей в совершенно разных частях тела. Мутации гена BRAF, например, свойственны как злокачественным меланомам, где они вызываются ультрафиолетом, так и ракам прямой кишки. Повреждение часто затрагивает одни и те же опухолевые супрессоры — ген p53 мутирован почти в половине раков человека. Большинство наследственных мутаций, связанных с раком, также влияет на опухолевые супрессоры — гены BRCA1 и BRCA2 выполняют именно эту функцию. Дефекты значительно увеличивают риск рака, поскольку их наличие уменьшает количество генетических ударов (мутаций), которые нужно нанести клетке, чтобы сделать ее злокачественной.

Генная терапия Для лечения рака необходимо выкорчевать генетически аномальные клетки, его вызывающие. Их убивают лекарствами или радиацией или удаляют хирургически. Все эти методы довольно жестоки: такие операции, как мастэктомия

(удаление молочных желез), могут привести к физическому обезображиванию, а химиотерапия и радиотерапия отравляют и убивают не только раковые, но и здоровые ткани. И у этих методов тысячи побочных эффектов.

«Я думаю, что в будущем аппараты, считывающие генетические профили раковых пациентов, будут играть более важную роль, чем онкологи»

**Ричард Мараис,
Институт исследования рака**

Однако сейчас в помощь этим грубым инструментам приходит куда более изощренное оружие, и генетика служит для него проводником. Если можно зафиксировать генетические мутации, лежащие в основе конкретного рака, то на них можно точно повлиять лекарствами. Один из наиболее

ярких примеров — «Герцептин», лекарство против рака груди, который вызывается мутацией в гене рецептора HER-2. Лекарство связывается с этим рецептором и убивает рак. «Герцептин» снижает вероятность рецидива в два раза, но только у пациенток, чей рак генетически к нему восприимчив. На других больных он никак не повлияет. Если бы клинические исследования проводились во всей популяции, а не только среди целевой группы, «Герцептин» никогда бы не вышел на рынок.

Это будущее лечения рака, и Международный консорциум генома рака должен помочь его реализовать. Эта инициатива, получившая финансирование в один миллиард долларов США, направлена на идентификацию мутаций, запускающих 50 часто встречающихся видов рака. Такой анализ позволит врачам точно опередить генетические факторы, отвечающие за рост и распространение опухолей.

Раки можно будет лечить не в соответствии с тем, где они развиваются, а в соответствии с их генетическим профилем. Скоро мы будем говорить не о раке желудка или кишечника, а о BRAF-положительном или p53-положительном раке*.

* В 2014 году Консорциум опубликовал 10 000 раковых геномов. Исследования продолжаются.

Майк Страттон из института Сенгера, глава консорциума, уже пытается разработать терапевтические стратегии, основанные на данном подходе. В настоящее время его команда исследует влияние 400 различных лекарств на 1000 раковых клеточных линий. Они хотят определить, есть ли среди них агенты, эффективные против опухолей с конкретным генетическим профилем, но не влияющие на другие.

Парадокс рака Хотя за последнее столетие качество и продолжительность жизни на Западе значительно увеличились, число раковых заболеваний растет. С 1979 по 2003 год количество заболевших раком в Великобритании выросло на 8 % среди мужчин и на 26 % среди женщин. Часто в этом винят загрязнение окружающей среды и другие внешние факторы, но на самом деле «виновна» в этом современная медицина.

Антибиотики, гигиена, хорошее питание, вакцины и другие нововведения, улучшившие наше здоровье, привели к тому, что меньше людей умирает в раннем возрасте от инфекционных заболеваний. Но за более продолжительную жизнь накапливается и больше повреждений ДНК, что в конце концов приводит к развитию опухолей. Генетическая природа рака объясняет медицинский парадокс: побеждая других врагов, мы позволяем все большему числу людей дожить до возраста, когда может развиться рак. Нынешний вызов состоит в том, чтобы превратить эту болезнь из смертельной в хроническую.

В сухом остатке
Рак — это болезнь генов

21 Супермикробы

Джаред Даймонд: «Болезни демонстрируют, как работает эволюция: микробы приспосабливаются к новым хозяевам и переносчикам посредством естественного отбора»

Не все болезни можно напрямую связать с генами, как в случае рака, болезни Хантингтона или даже диабета. Однако, как заметил нобелевский лауреат Пол Берг, все заболевания до некоторой степени являются генетическими. Инфекционные заболевания, например ВИЧ/СПИД, туберкулез или грипп, не вызываются повреждением ДНК, как рак, или менделевскими мутациями, как муковисцидоз. Но гены патогенов и их носителей-людей играют ключевую роль в том, как вирусы, бактерии и паразиты делают нас больными.

Свойства Т-клеток, лимфоцитов и антител иммунной системы, защищающих нас от микробов, определяются нашим генетическим профилем, и небольшие различия могут делать людей более или менее восприимчивыми к определенным болезням. Люди с группой крови 0 — генетическим признаком — менее восприимчивы к малярии. Существуют люди с генотипами, защищающими от ВИЧ.

Гены также контролируют механизмы атаки патогенов и их защиту от иммунной системы, лекарств и вакцин. Из-за генетических особенностей некоторые штаммы гриппа заставляют нас провести в постели пару дней, а другие убивают миллионы людей. Благодаря генетическим изменениям появляются новые болезни, и лекарства, эффективные ранее, постепенно становятся бесполезными. Понимание генетики инфекций поможет им сопротивляться.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

XV и XVI века

Микробы, привезенные в Америку из Европы, убивают значительную часть коренного населения

1928

Открытие пенициллина

Эволюция и болезни По оценкам, когда в 1492 году Христофор Колумб достиг Нового Света, в Северной и Южной Америке проживало 50 миллионов человек. Однако к середине XVII века численность коренного населения упала до 6–8 миллионов. Многие стали жертвой геноцида колониальных захватчиков, но еще более опасными убийцами, чем испанские конкистадоры, оказались болезни, переплывшие с ними океан.

Жители Старого Света веками жили с оспой и корью, тифом и желтой лихорадкой. В результате у них появилась некоторая устойчивость: естественный отбор способствовал сохранению генов, улучшавших шансы на выживание. У коренных же американцев иммунитет был необучен этим навыкам. Их земля была свободна от оспы, и не было причин для распространения случайных мутаций, развивающих устойчивость к инфекциям. В книге «Ружья, микробы и сталь» (1998) ученый Джаред Даймонд отметил, что испанские болезни сыграли в стремительно покорении континента не меньшую роль, чем испанское оружие.

Сходным процессом объясняется и то, как новые инфекции продолжают перепрыгивать через барьер между животными и человеком. Предполагается, что ВИЧ — вирус, вызывающий СПИД, — исходно был инфекцией шимпанзе, которая передалась людям, по-видимому, в результате укуса. Вирус этот безвреден для шимпанзе, но люди перед ним беззащитны. ВИЧ очень быстро обзавелся мутациями, позволившими ему распространиться от человека к человеку и вызвать пандемию, унесшую жизни 2,5 миллионов людей.

Уклоняясь от нашего оружия Со временем некоторые люди приобретут устойчивость к ВИЧ аналогично тому, как некоторые приобрели генетическую защиту против оспы и малярии. Однако длительная продолжительность жизни людей означает, что для появления таких свойств в результате мутаций и для распространения этих мутаций по генофонду понадобятся века. У патогенов же нет такой проблемы: феноменальная скорость размножения бактерий и вирусов дает им огромное преимущество перед их носителями. Иными словами, бактерии и вирусы эволюционируют гораздо быстрее нас, что позволяет им уклоняться от нашего оружия.

1961

Первый случай МРЗС

2001

Секвенирование генома МРЗС

В середине XX века появление антибиотиков привело к революции в лечении инфекционных заболеваний. Пенициллин и стрептомицин позволили обезвредить даже таких многовековых убийц, как туберкулез и менингит. К 1970-м годам многие врачи заявляли о победе над бактериальными заболеваниями. Антибиотики стали настолько банальными, что зачастую их рассматривали как синонимы лекарств. Даже сегодня многие пациенты расстраиваются, когда врачи не выписывают антибиотик при вирусном заболевании.

Однако бактерии столь быстро размножаются, что их геном не является постоянным. Любое из миллиардов делений, происходящих в колонии в течение одного дня, потенциально может послужить источником мутации — и часть этих мутаций даст устойчивость к антибиотикам. Естественный отбор означает, что если используется лечение антибиотиком, то небольшое число бактерий выживет и положит начало новой колонии, устойчивой к терапии. Устойчивость также может распространяться посредством особых генетических «посылок», или плазмид, которыми обмениваются бактерии. Так рождаются супермикробы. Большинство штаммов МРЗС, метициллин-резистентного золотистого стафилококка, устойчивы ко всему семейству пенициллиновых антибиотиков. Эта инфекция, раньше легко излечимая, теперь только в Великобритании ежегодно уносит жизни 1600 человек. Каждый год около полумиллиона человек по всему миру заражаются туберкулезом, устойчивым к нескольким антибиотикам. Устойчивыми становятся не только бактерии, вирусы, включая ВИЧ, но даже паразиты — например, *Plasmodium falciparum*, вызывающий малярию, — также обзавелись «иммунитетом» к лекарствам.

Генетическая медицина У человечества нет способности эволюционировать так же быстро, как его микроскопические враги, но у нас есть другое оружие. Исследование патогенных геномов позволяет разрабатывать новые лекарства. Когда ученые обнаружили, что ВИЧ для размножения требует фермент обратная транскриптаза, они смогли синтезировать ингибиторные препараты, включая AZT (зидовудин), способные десятилетиями задерживать развитие СПИДа.

Генетика гриппа дала нам ингибиторы нейраминидазы — такие лекарства, как «Терафлю», мешающие ключевому белку вирусов проникнуть в клетки. Эти препараты формируют первую линию защиты человечества от будущей пандемии. Секвенирование геномов малярии, туберкулеза, хламидии, чумы, МРЗС и тифа позволит ученым обнаружить гены, которые станут мишенями для лекарств. Когда мы идентифицируем гены, отвечающие за устойчивость к антибиотикам, мы сможем их ингибировать и восстановить эффективность лекарств. Патогены вскоре могут потерять свое генетическое преимущество.

Эволюция болезнетворности

Новые патогены часто крайне болезнетворны и приводят к высокой смертности, поскольку у их носителей отсутствует какая-либо устойчивость. Однако со временем патогены становятся менее губительными, и не только потому, что эволюция дает человеческому организму оружие для борьбы. Смертельность может мешать приспособленности самих микробов.

Если вирус или бактерия слишком быстро убивают своего хозяина и не успевают заразить еще кого-либо, они также погибнут вместе со всем своим потомством. Естественный отбор будет способствовать выживанию штаммов, оказывающих меньший вред организмам-носителям, поскольку это позволит микробам распространиться.

Это может объяснить, почему многие болезни со временем становятся менее опасными. Например, в XVI веке сифилис, только-только появившийся в Европе (скорее всего, он был завезен из Нового Света), был крайне смертелен. И хотя сифилис и поныне остается серьезным заболеванием, он больше не угрожает жизни. То же самое происходит с новыми штаммами гриппа. Птичий грипп H5N1 в настоящее время смертелен и убивает 60% зараженных людей, но ученые предсказывают, что смертность значительно снизится, когда вирус мутирует и приобретет способность легко передаваться от человека к человеку.

Однако не все патогены будут эволюционировать по такому принципу. Если микроб ускоряет гибель через симптомы, ускоряющие его распространение, например чихание, кровотечение или диарею, ему не мешает смерть хозяина и он сможет сохранять смертельность.

В сухом остатке
Все болезни являются
генетическими

22 Генетика поведения

Наффилдский совет по биоэтике: «Будет неразумно предполагать, что генетика не поможет определить степень ответственности, даже если отсутствие или наличие вины не зависит от генетических факторов»

Определенные поведенческие и личные качества передаются по наследству. Люди с религиозными родителями чаще ходят в церковь, тогда как выросшие в семьях с левыми убеждениями по достижении 18 лет с большей вероятностью будут голосовать за левых. Мы все знаем людей, чьи черты характера напоминают нам об их близких родственниках, — нервных дочерей у нервных матерей или отцов и сыновей, разделяющих страсть к рыбалке или машинам.

Народная мудрость объясняет это воспитанием: взгляд ребенка на жизнь формируется его родителями через намеренное внушение или пассивное наблюдение их вкусов. Однако такой вывод слишком прост. Да, дети делят дом с матерями и отцами, что в огромной степени влияет на их личность, но это не все, что у них есть общего. Дети также наследуют по половине ДНК от каждого из родителей, и наука показала, что это не менее важно, если не более.

Естественные эксперименты Относительные вклады природы и воспитания очень сложно различить при изучении семей, поскольку и то и другое может объяснить общие черты характера от духовности до злопамятности. Поскольку неэтично разлучать детей и родителей в контролируемых экспериментах, такие исследования должны полагаться на естественные обстоятельства.

Как мы видели в главе 17, однояйцевые близнецы делят как домашнюю обстановку, так и ДНК, тогда как разнаяйцевые — дом и только половину ДНК. Таким образом, их сравнение может оказаться крайне

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

конец XIX века

Фрэнсис Гальтон изучает наследственные основы поведения

1953

Открытие двойной спирали ДНК

поучительным: если на признаки влияет генетика, однояйцевые близнецы будут более похожими. Также полезны исследования усыновлений и удочерений. По наследуемым характеристикам усыновленные дети будут больше похожи на свои биологические семьи, чем на приемные.

Такие исследования показали, что генетика влияет не только на физические характеристики, например рост или вес. Многие аспекты интеллектуального, психологического и личного развития также, по крайней мере частично, наследуются. К ним относятся интеллект, антисоциальное поведение, склонность к риску, религиозность, политические взгляды и «большая пятерка» личностных факторов: нейротизм, интроверсия/экстраверсия, доброжелательность, добросовестность и открытость опыту. Даже способность женщины испытывать оргазм может зависеть от генов.

Наследуемость Такие эффекты можно количественно описать при помощи статистических методов и рассчитать факторы наследуемости.

Наследуемость выражается в процентах или десятичных долях, и ее легко неправильно трактовать. Когда генетики говорят, что некий признак, скажем любовь к острым ощущениям, наследуем на 60 %, это не значит, что любой человек может свалить 60 % своей тяги к прыжкам с тарзанки на гены. Также это не значит, что из 100 людей, занимающихся экстремальными видами спорта, 60 унаследовали эту страсть, а 40 ей научились. Истина несколько сложнее: 60 % различий между отношением людей к риску объясняется наследуемой генетической изменчивостью.

Таким образом, термин «наследуемый признак» применим только к уровню популяции; он ничего не сообщает о том, как генетика

Рост

Одна из ловушек генетики поведения хорошо иллюстрируется признаком, — ростом. По оценкам, примерно 90 % различий в росте людей отражают генетические вариации; было обнаружено 20 генов, вносящих вклад в рост. Хотя факторы среды, например питание, играют роль, генетика оказывает сильное влияние.

Однако никто в здравом уме не скажет, что рост надо оценивать по генетическим анализам. Измерение роста всегда будет давать более точный результат. То же самое справедливо для множества наследуемых характеристик, включая характер, интеллект и агрессивность. Когда можно точно описать фенотип, то генотип, на котором основан этот фенотип, в реальном мире роли не играет.

1970-е

Социобиологи предполагают, что эволюция влияет на поведение человека

конец XX века

Исследования близнецов показывают, что наследование влияет на многие личные и поведенческие характеристики

1995

Стивен Мобли подает апелляцию против признания его виновным в убийстве, сделанном на основании своего генетического профиля

повлияла на конкретного человека. У кого-то основную роль играют гены, у других — жизненный опыт. Факторы наследуемости отражают среднее. Если значение этого фактора не равно нулю (как в случае родного языка) или единице (как в случае болезни Хантингтона), качество формируется под воздействием как природы, так и воспитания.

Этические головоломки Обычно исследования генетики поведения абсолютно безобидны. Если мы узнаем, какую роль генетика играет в затруднениях при чтении или антисоциальном поведении, мы сможем найти гены — или факторы среды, — влияющие на эти признаки, и разработать лекарства или социальные программы для их исправления. Но знание о воздействии генов на поведение также ставит перед нами сложные этические вопросы.

Являются ли близнецы хорошей моделью?

Исследования близнецов лежат в основе генетики поведения, но их ценность была поставлена под сомнение. Критики предполагают, что близнецы могут отличаться от обычных детей и, следовательно, не отражать общество в целом. Родители также могут относиться к однояйцевым близнецам более сходным образом, чем к разнояйцевым.

Исследователи близнецов считают эти утверждения несерьезными. Существует мало доказательств того, что близнецы отличаются от других людей. И даже когда родители ошибочно считают однояйцевых близнецов разнояйцевыми, они больше похожи друг на друга, чем просто братья и сестры.

В 1991 году Стивен Мобли ограбил пиццерию в городе Оаквуд, штат Джорджия, и застрелил менеджера заведения Джона Коллинза. Его признали виновным в убийстве и приговорили к смертной казни, но адвокаты подали апелляцию, основанную на инновационных предположениях. Их клиент вышел из семьи с длинной историей жестоких преступлений и нес мутацию, связанную со схожим поведением в голландской семье. Гены заставили Мобли совершить преступление, поэтому, заявили его адвокаты, ему необходимо смягчить наказание.

Апелляцию отвергли, и Мобли был казнен в 2005 году. Многие ученые считают, что такой подход к защите был сомнительным, поскольку связь между мутацией и склонностью к насилию далеко не однозначная. Однако если будет доказано, что несколько генов влияют на агрессивность или психопатию, в будущем трактовка закона может стать менее однозначной.

Генетические анализы не позволяют снять с себя ответственность: гены могут делать людей более склонными к определенному поведению, но они вовсе не вызывают его. Однако некоторые специалисты отстаивают необходимость использования такой информации при назначении наказания, как это происходит в случае психических заболеваний. Британский Наффилдский совет по биоэтике недавно вынес заключение, что генетика может помочь «в определении степени ответственности».

Другие последствия более зловещи. Генетические анализы могут использоваться для идентификации людей, чьи гены делают их более вероятными преступниками, как в фильме «Особое мнение». Сходные методы могут применяться в школах, чтобы отбирать генетически одаренных детей для специального обучения, а также для оценки пригодности соискателей к определенной должности.

Однако эти методы будут основываться на недопонимании: генетика поведения является вероятностной, а не детерминистской наукой и применима только к популяциям, а не отдельным особям. Использование генетической информации для составления мнения о человеке будет нарушением свободы личности. Поведение людей является результатом сложного взаимодействия генов и жизненного опыта, и для каждого из нас это соотношение разное. Личные качества следует оценивать на основании того, кем люди являются, а не того, кем они должны быть согласно их генам.

Генетика поведения не способна изучать сложное поведение или обобщенные концепции добра и зла. Нет данных о существовании генов, предрасполагающих к добру или злу, и любые такие данные будут слишком неоднозначными и применимыми [только] к очень малому числу случаев

**Филип Зимбардо, психолог
из Стэнфордского университета**

**В сухом остатке
Наследственность
не приговор**

23 Интеллект

Роберт Пломин: «Этот ген [IGF2R] — не ген гениальности. Это даже не ген общего интеллекта; в крайнем случае, он один из многих»

Все знают, что интеллект — понятие неоднозначное. Есть математические гении, с трудом выражающие свои мысли словами, и гуманитари, путающиеся в простейшей арифметике. Умным людям зачастую не хватает здравого смысла, и способность понять, что не так с поломанной машиной, не всегда идет рука об руку с большим словарным запасом.

Однако, несмотря на разнообразие интеллектуальных талантов, большинство людей согласны, что существует некий всеобъемлющий интеллект. Еще в 1904 году английский психолог Чарлз Спирмен заметил, что оценки школьников по разным предметам группируются: ученик, показывающий высокие результаты по математике, обычно будет успевать и по литературе. Спирмен объяснил это общим интеллектом, или фактором g .

Данные Спирмена подтверждаются тестами IQ. Хотя такие тесты измеряют различные интеллектуальные навыки, включая скорость мышления, вербальное, математическое и пространственное мышление, результаты человека во всех областях обычно близки. Несмотря на сомнения в точности тестирования IQ, хотя бы часть различий между способностями людей может быть объяснена фактором g .

Общий интеллект наследуется. Исследования близнецов и усыновлений показали, что значительная доля вариации фактора g , от 50 до 70 %, может объясняться генетикой. Это неудивительно: развитие мозга, как и любого другого органа, зависит от ДНК. Однако связь между

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

конец XIX века

Фрэнсис Гальтон исследует наследование интеллекта

1904

Чарлз Спирмен (1863–1945) предлагает концепцию общего интеллекта, описываемого фактором g

генами и интеллектом остается спорной, в том числе потому, что ранние исследования этого вопроса проводились приверженцами евгеники, включая Фрэнсиса Гальтона. Многие социологи до сих пор отказываются верить в такую связь.

Гены интеллекта Хотя генетика поведения показывает, что интеллект наследуется, она ничего не говорит о генах, которые на него влияют. Для их обнаружения ученые используют сравнительные методы, описанные в главе 19 и обычно используемые для идентификации заболеваний.

Каждый год американские дети, показывающие высокую успеваемость в школе и IQ около 160, посещают летний лагерь в Айове. Роберт Пломин из лондонского Института психиатрии понял, что эта группа может послужить прекрасным источником генетических исследований, и получил разрешение протестировать ДНК 50 участников. Он сравнил эти образцы ДНК с образцами 50 детей сходного возраста и социального статуса, не посещавших лагерь.

Из более 1800 генетических маркеров выделялся один — ген на хромосоме 6 под названием IGF2R. Определенная его версия была более распространена среди одаренных детей. Возможно, IGF2R является геном интеллекта?

Пресса именно так и решила. Однако сам Пломин оказался более осторожен. Он отметил, что если результаты будут повторены (чего не произошло), то этот ген можно назвать одним из множества, влияющих

Переменная наследуемость

Распространено мнение, что воздействие генетики на поведенческие признаки, включая интеллект, с возрастом снижается, а образование и жизненный опыт становятся важнее. На самом деле верно обратное. Существует множество доказательств того, что гены по мере старения начинают играть более важную роль.

Как же так? По-видимому, в детстве на нас очень сильно влияют наше школьное и семейное окружение и мы ведем себя соответственно. Но по мере взросления мы постепенно обретаем свободу действовать и вести себя согласно нашей природе и темпераменту. У нас появляется возможность отринуть социальные условности, если мы чувствуем, что они нам не подходят.

1980-е

Исследования близнецов и усыновлений показывают связь генетики и IQ

1984

Джеймс Флинн (р. 1934) обнаруживает рост среднего IQ

1998

Открытие потенциальной связи между IQ и IGF2R

на интеллект. Не менее половины из 21 500 человеческих генов работают в мозге, и любые из них могут влиять на психическое развитие. Любое воздействие IGF2R будет давать маленький вклад в фактор *g*. Это не ген интеллекта, но один из десятков, если не тысяч кандидатов, каждый из которых может играть ключевую роль.

Недавние исследования Пломона подтверждают эту мысль. Исследование 7000 детей в возрасте 7 лет показало связь шести генов с IQ, но воздействие каждого из них было настолько мало, что с трудом измерялось. Наибольшее влияние оказывал ген, отвечающий за 0,04 % изменчивости интеллекта, и даже все шесть генов вместе отвечают всего за 1 %. Скорее всего, эти гены больше всего влияют на IQ: если бы существовали другие, их бы уже обнаружили*.

Эффект Флинна Конечно, тесты IQ не являются идеальным способом измерения интеллекта. Ранние версии основывались на определенных культурных особенностях, в результате чего некоторые социальные и этнические группы показывали низкий результат, поскольку им не хватало общих знаний. Современные версии в основном избегают этой ловушки, но их результаты сомнительны по другой причине: по крайней мере в развитых странах средние результаты растут.

Это явление называется эффектом Флинна в честь открывшего его новозеландского ученого Джеймса Флинна. Часто эффект Флинна используют для того, чтобы поставить под сомнение связь генов и интеллекта. Если интеллект определяется генетикой, утверждают критики, то показатели IQ должны быть постоянными. Либо тесты ненадежны, а значит, вся область ошибочна, либо интеллект определяется условиями среды, которые изменяются быстрее, чем гены.

Тесты IQ не безошибочны, но все равно дают полезную информацию. Они предсказывают академическую успеваемость вне зависимости от семейных обстоятельств, и они дают хоть и грубую, но меру интеллекта. Однако эффект Флинна не отрицает генетическую гипотезу. Даже самый упертый генетик не будет утверждать, что интеллект не зависит от воспитания: наследуемость от 0,5 до 0,7 по определению означает, что среда вносит вклад. И даже когда генетическая составляющая выше, различия в окружении могут оказывать сильное воздействие.

Никто не будет спорить, что гены влияют на рост. Это один из наиболее наследуемых человеческих признаков: 90 % изменчивости определяется ДНК. Однако в развитых странах средний рост между 1970 и 1980 годами увеличился на 1 см. Это является результатом факторов среды, включая улучшение питания и здравоохранения: десять лет — слишком малый срок, чтобы генетика могла измениться. Даже когда влияние генетики велико, окружающая среда вносит значительный вклад.

* В 2014 году опубликована работа, в которой исследовалось влияние генетической изменчивости на интеллект у 100 000 человек. Было идентифицировано 3 генетических варианта, каждый из которых увеличивал IQ всего на 0,3 балла. Иными словами, если у человека содержится по две копии каждого из этих генов, то его результат будет всего на 1,8 балла выше, чем у всех остальных.

Эффект Флинна показывает, что нечто похожее происходит с интеллектом. В самом деле, поскольку интеллект менее наследуем, чем рост, вклад окружения будет еще больше. На психическое развитие могут влиять питание и образование, увеличение роли технологий и изменения семейной структуры и рынка труда. Но все это не исключает влияния генов.

ASPM

Известно, что ген ASPM участвует в развитии мозга. Его длина связана с числом нейронов во взрослом мозге: он длиннее у людей, чем у мышей, и длиннее у мышей, чем у плодовых мушек. Дефекты в этом гене приводят к микроцефалии — нарушению, при котором останавливается рост мозга.

Брюс Лан из Чикагского университета обнаружил, что примерно 5800 лет назад появилась новая аллель человеческого ASPM. Она быстро распространилась, что показывает ее преимущество при отборе. Поскольку вариант начал процветать примерно в то же

время, когда человечество начало развивать сельское хозяйство, строить города и использовать письменность, возникло предположение, что преимущество нового варианта гена связано с интеллектом.

Однако на данный момент доказательства отсутствуют: ASPM не влияет на показатель IQ, однако есть небольшая корреляция со способностями к тоналным языкам, например китайскому. Однако вполне вероятно, что другие недавно эволюционировавшие генотипы внесли вклад в развитие интеллекта человечества.

В сухом остатке
Гены влияют
на интеллект

24 Раса

Ричард Левонтин: «Расовая классификация человечества не имеет социальной ценности и разрушительно действует на человеческие взаимоотношения. Поскольку сейчас известно, что расовая классификация не имеет ни генетического, ни таксономического обоснования, ее использование ничем нельзя оправдать»

В 2007 году в ходе рекламной кампании новой книги Джеймс Уотсон дал интервью, в котором он признался, что «по существу, удручен перспективами Африки». Социальная политика на континенте основана на том, что африканцы не глупее европейцев, «в то время как все исследования показывают, что это не совсем так». Он за всеобщее равенство, но «люди, которым приходится иметь дело с чернокожими работниками, находят, что это не так».

Предположение Уотсона о том, что существуют расовые различия в интеллекте, ставящие чернокожих в невыгодное положение, привело к скандалу. Ученые встали в очередь, чтобы атаковать его взгляды, основанные на предубеждении, а не на доказательствах. Лекции Уотсона отменили, его отстранили от должности, и вскоре он вышел на пенсию.

Но почему эти заявления были настолько провокационными? Ведь уже известно, что интеллект наследуется, и вполне вероятно, что различные этнические группы обладают разными способностями. Был ли великий генетик незаслуженно облит грязью за политически некорректные, но научно обоснованные высказывания?

Раса и интеллект Уотсон не первый ученый, предположивший, что расы обладают разными врожденными способностями. Это мнение было широко распространено в XIX веке: в «Происхождении человека»

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1871

В «Происхождении человека» Чарлз Дарвин рассуждает об этнических различиях в поведении людей

1972

Ричард Левонтин доказывает, что раса не имеет биологического смысла

Чарлз Дарвин написал, что душевные свойства человеческих рас «также очень различны; особенно это ясно при сравнении душевных настроений (эмоциональных свойств), но частично и при сравнении умственных способностей». В 1960-х и 1970-х годах этнические группы показали разные результаты при тестировании IQ. В США результаты афроамериканцев были ниже, чем у европеоидов, но у людей, происходивших из Восточной Азии, и евреев ашкенази показатели IQ в среднем были выше, чем у двух других групп.

Идея о том, что эта изменчивость является врожденной, была описана в известной книге Ричарда Херрнстайна и Чарлза Мюррея «Колоколообразная кривая» (1994). Ученые Ричард Линн и Филлип Раштон пошли еще дальше — они утверждали, что естественные различия в IQ могут объяснить глобальное неравенство; эту точку зрения об Африке как раз и изложил Уотсон. Генри Харпендинг из Университета Юты предположил, что интеллект евреев ашкенази может быть связан с историей гонений на евреев и их

Атлетические способности

Последний раз белый мужчина, Алан Уэллс, победил в беге на дистанцию 100 метров на Олимпиаде в 1980 году, когда США бойкотировали событие и самые быстрые чернокожие спринтеры не участвовали в соревнованиях. Чернокожих атлетов также непропорционально много в футболе, американском футболе и баскетболе. Это привело к широко распространенному мнению, что чернокожие люди имеют генетическое преимущество в некоторых видах спорта, особенно там, где требуются выносливость и сила.

Это может быть правдой: существуют гены, например ACTN3, влияющие на сокращение мышечных волокон. Чем быстрее сокращения мышц, тем выше

скорость, однако нет данных о том, что это явление зависит от расы. Достижения чернокожих атлетов могут отражать социальные обстоятельства или культурные традиции, которые направляют атлетически одаренных людей разных этнических групп в сторону разных видов спорта.

Спорт также показывает ограничения традиционных расовых категорий. Как отметил Джон Энтин в своей книге «Табу» (2000), в спринтерских забегах обычно побеждают атлеты из Западной Африки, тогда как выходцы из Восточной и Северной Африки показывают выдающиеся результаты на средних и длинных дистанциях. Цвет кожи и этническая группа — это не одно и то же.

1994

В «Колоколообразной кривой» Херрнстайн и Мюррей утверждают, что между расовыми группами существуют наследуемые различия в среднем показателе IQ

2007

Джеймс Уотсон уходит на пенсию после спорных утверждений об интеллекте африканцев

традиционными ролями в торговле и кредитовании. Такое давление естественного отбора могло способствовать быстрому распространению в еврейском сообществе, где редко заключались браки с неевреями, генов, способствующих сообразительности.

Однако доказательств этих идей очень мало. Хотя этническая изменчивость в показателях IQ существует, ее легко можно объяснить социальными и экономическими факторами. Недавние данные показали, что афроамериканцы сокращают разрыв в показателях IQ по мере того, как улучшается качество их жизни. Изящной гипотезе об интеллекте ашкенази не хватает доказательств. Тот факт, что гены влияют на интеллект, никак не означает, что количество или качество этих генов различны у разных этнических групп. Любые утверждения об обратном являются домыслом, а не фактом.

Имеет ли раса научный смысл? Многие ученые готовы пойти еще дальше и поставить под сомнение существование каких-либо признаков, для которых стоит исследовать расовые различия. В 1972 году американский биолог Ричард Левонтин доказывал, что концепция расы не несет ни социальной ценности, ни научной значимости, и расшифровка человеческого генома убедила многих людей, что он был прав. Люди делят от 99,7 до 99,9 % своей ДНК, в зависимости от способа измерения, со всеми остальными людьми на планете. Маленькие вариации, делающие каждого человека уникальным, также больше различаются внутри этнических групп, чем между ними. Гены африканца часто больше похожи на гены европейца или китайца, чем на гены другого африканца. Согласно доктрине Левонтина, науке нет дела до этих обманчивых категорий, служащих только для продвижения стереотипов.

Генетические исследования опровергают псевдонаучные расовые идеологии, хотя расовую дискриминацию нельзя оправдать, даже если бы наука нашла какие-либо значимые

Эволюция цвета кожи

Homo sapiens эволюционировал в Африке, и, по-видимому, первые люди имели темную кожу. Почему же тогда так много бледных рас? Одно из объяснений состоит в том, что это адаптация для жизни в более высоких широтах. Высокое содержание пигмента меланина защищает кожу от повреждения ультрафиолетовым излучением, которое может приводить к раку. Однако при нехватке солнечного света меланин ингибирует выработку витамина D.

Когда люди мигрировали к северу от экватора, естественный отбор мог благоприятствовать людям со светлой кожей, поскольку рак кожи стал менее насущной проблемой, чем нехватка витамина D. Это подтверждается тем, что у темнокожих людей, живущих на севере Европы, чаще встречается рахит, заболевание костей, вызываемое недостатком витамина D. Недавно был обнаружен ген *slc245a5*, который может вносить вклад в цвет кожи.

различия между популяциями. Однако утверждение, что раса не несет биологического смысла, заходит слишком далеко. Хотя цвет кожи, значительно различаясь в пределах групп, которые мы называем «неграми», «белыми» или «азиатами», мало что говорит о происхождении, из генома можно предсказать более узко определенные исторические корни. Они хорошо коррелируют с этнической группой, к которой люди относят себя сами, и это понимание имеет научную и медицинскую значимость.

У некоторых расовых групп чаще встречаются определенные болезни. Серповидноклеточная анемия более характерна для африканцев и средиземноморцев, рассеянный склероз — для европеоидов, а болезнь Тея-Сакса — для евреев ашкенази (см. главу 39). Это знание может быть полезно при диагностике, однако врачам не следует исключать возможность какого-либо заболевания, потому что пациент принадлежит «не к той» этнической группе.

Раса также может определять реакцию на некоторые лекарства. Нейролептический препарат «Клоzapин» часто вызывает серьезные побочные эффекты у афрокарибов, а сердечно-сосудистое средство «БиДил» лицензировано только для применения у чернокожих американцев. Дело не в самом цвете кожи, а в том, что она часто наследуется совместно с другими, до сих пор неизвестными генами, влияющими на метаболизм этих лекарств. Со временем станет возможным проводить анализы на наличие этих генов и выписывать лекарства в соответствии с результатами, но пока приходится использовать расу.

Гаплотипы — наследуемые блоки ДНК — также различаются у разных этнических групп, и понимание того, как это происходит, играет ключевую роль в обнаружении генов, влияющих на развитие болезней. Карта гаплотипов, описанная в главе 19, включает четыре этнические группы: европеоидов, йоруба из Нигерии, пекинских китайцев и японцев, что позволяет генетикам исследовать различные популяции*.

Внутри рас и между людьми генетическое разнообразие больше, чем между этническими группами, и в человеческом геноме нет ничего, чем можно было бы оправдать расовую дискриминацию. В любом случае никогда нельзя классифицировать людей в соответствии со средними характеристиками группы, к которой они принадлежат. Однако это не означает, что генетические различия между популяциями совсем ничего не значат.

* Последняя версия карты гаплотипов включает еще семь популяций: афроамериканцев с юго-востока США; жителей Юты из Восточной и Северной Европы; китайцев, проживающих в Денвере; индейцев гуджарати; народов лухья из Кении; мексиканцев из Лос-Анджелеса; народа масаи из Кении и тосканцев из Италии.

В сухом остатке
Раса имеет значение
только для врачей

25 Генетическая история

Крис Стрингер, Музей естествознания, Лондон: «Все мужчины и женщины под кожей африканцы. Вот так просто»

Когда в 1871 году Чарлз Дарвин писал «Происхождение человека», научный расизм был в расцвете. Белые европеоиды стали доминирующей расой на планете, и этот факт они рассматривали как доказательство своего биологического превосходства. Многие образованные люди считали человечество не одним видом, а несколькими, и идеи Дарвина заставили многих думать, что темнокожие люди не эволюционировали. Идея, что мы все африканцы, была бы названа в тогдашнем обществе абсурдной, однако именно это Дарвин и сказал в своей второй великой книге. Как и для наших ближайших родственников, шимпанзе и горилл, Африка — родина вида *Homo sapiens*.

Это было крайне дальновидное рассуждение. В следующие 50 лет археологи стали находить все больше ископаемых, указывающих на африканское происхождение человечества, и в наши дни этот факт подтвержден генетическими исследованиями. ДНК показала не только близкое родство всех людей, но и то, что между нами больше сходства, чем различий. Она также позволила нам отследить историю нашего вида и идентифицировать некоторые биологические черты, делающие нас людьми.

Из Африки Многие из наиболее важных останков наших древних человеческих родственников и все человекоподобные скелеты старше двух миллионов лет были обнаружены в Африке. Люси, известная представительница вида *Australopithecus afarensis*, открытая Дональдом Джохансоном в Эфиопии в 1974 году, и другие останки не оставили сомнений в том, что линии человека и шимпанзе разошлись к югу от Сахары.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

Около 7 миллионов лет назад

Расхождение линий человека и шимпанзе

Около 3,2 миллиона лет назад

Жизнь Люси, наиболее известного представителя *Australopithecus afarensis*

Однако более поздняя история *Homo sapiens* менее ясна. Другие человеческие виды, например *Homo erectus* и неандертальцы, расселились за пределы Африки задолго до появления анатомически современных людей — 160 000 лет назад. Существуют две конкурирующие гипотезы происхождения нашего вида.

Согласно гипотезе «из Африки», мы эволюционировали один раз в Африке, а затем расселились и вытеснили наших родственников на других континентах. Многорегиональная точка зрения утверждает, что популяции до-людей эволюционировали раздельно или, по крайней мере, скрещивались с путешествующими группами *Homo sapiens*, что привело к появлению современных рас.

Ископаемые останки всегда говорили в пользу гипотезы «из Африки», но генетика дала этому убедительные доказательства. Особенно полезными оказались два типа человеческой ДНК. Большинство хромосом постоянно перемешивается в результате рекомбинации, но этого не происходит с генами, расположенными на мужской Y-хромосоме, и в митохондриях, передаваемых

Мы — неандертальцы?

Место неандертальцев в нашем генеалогическом древе было предметом острых споров. Вымерли ли эти древние жители Европы, когда пришли *Homo sapiens*, или они хотя бы частично ассимилировались через скрещивание?

К настоящему времени из ископаемых останков выделено достаточное количество ДНК неандертальцев, чтобы закрыть этот вопрос. У современных людей нет ДНК неандертальцев*. Если кто-то из наших предков скрещивался с неандертальцами, их потомство не выжило и не внесло вклада в геном современных людей.

Другое удивительное открытие, касающееся генома неандертальцев, заключалось в том, что они несли такую же версию гена FOXP2, что и современные люди. Это может означать, что они умели разговаривать, а не просто рычали и пыхтели, как обычно показывается в популярной культуре.

* В 2014 году было показано, что гены метаболизма жиров европейцев были переданы им неандертальцами.

Около 2 миллионов лет назад

Homo erectus впервые мигрировал из Африки

Около 160 000 лет назад

Появление анатомически современного *Homo sapiens*

Около 70 000 лет назад

Миграция *Homo sapiens* из Африки

потомству от матерей. И то и другое наследуется в первозданном виде, за исключением случайных мутаций.

Поскольку частота появления таких мутаций постоянна, ДНК живущих сейчас людей позволяет проследить их историю. Эволюция Y-хромосомы и митохондриальной ДНК происходила в полном соответствии с теорией «из Африки». Можно даже составить карту того, как *Homo sapiens* заселил мир.

Генетическое разнообразие также подтверждает эту теорию. Предположительно 70 000 лет назад, когда в Африке жило несколько тысяч человек, небольшая группа переплыла Красное море. Потомки этих путешественников расселились по всему миру. Неафриканцы, происходящие из этой маленькой группы, должны быть менее генетически разнообразными, чем современные африканцы, являющиеся потомками более крупной и разнообразной популяции.

Именно такую историю рассказывает ДНК. Между африканцами значительно больше генетических различий, чем между африканцами и любой другой этнической группой — или даже между двумя любыми близкородственными этническими группами. На генетическом уровне финн больше похож на некоторых африканцев, чем на шведа. Изменчивость человеческой ДНК снижается по мере удаления от родины — австралийские аборигены и коренные американцы являются наименее разнообразными популяциями. Генетическая реконструкция настолько точна, что мы даже знаем, сколько людей покинуло Африку в той ключевой первой волне, — примерно 150.

Закат человеческой эволюции?

Если люди являются результатом прошлых эволюционных событий, то может ли *Homo sapiens* эволюционировать в другой вид? В 2007 году исследования американского антрополога Генри Харпендинга показали, что ответом вполне может быть «да». Он обнаружил, что за последние 10 000 лет генетические различия между популяциями увеличились. Если этот процесс продолжится, то могут возникнуть два новых вида и даже больше.

Однако исследования Харпендинга фокусировались на доиндустриальной эпохе, когда этнические группы разделяло непреодолимое расстояние. Сейчас, когда воздушное сообщение и глобализация сломали географические границы, большинство эволюционных биологов считают, что возникновение нового человеческого вида крайне маловероятно.

Что делает нас людьми?

Сходные методы можно использовать для составления эволюционной истории любого вида и определения генетических взаимоотношений между организмами. Например, молекулярные данные показывают, что самым близким

родственников китов и дельфинов являются бегемоты. ДНК доказывает факт эволюции наравне с палеонтологической летописью. Генетическое сравнение также позволяет определить некоторые эволюционные события, сыгравшие ключевую роль в становлении вида. В нашем случае было найдено несколько генов, делающих нас людьми.

Ген FOXP2, который упоминался в главе 13, является ярким примером. У млекопитающих и птиц этот ген очень консервативен — его последовательность практически одинакова у всех видов, что обычно указывает на важную функцию. У мышей и шимпанзе, последний общий родственник которых жил 75 миллионов лет назад, этот белок отличается всего на одну аминокислоту.

Люди и шимпанзе разошлись относительно недавно, 7 миллионов лет назад, однако наши белки FOXP2 различаются на две аминокислоты. Было накоплено в два раза больше мутаций, чем между мышами и шимпанзе, за менее чем одну десятую промежутка времени. Это означает действие естественного отбора, сохраняющего полезные изменения. В данном случае таким изменением может быть язык: люди с дефектным FOXP2 страдают расстройствами речи. Эти две мутации могут объяснять уникальную для человека способность.

Другой участок ДНК, HNR1, подвергался еще более сильному отбору. Он состоит из 118 пар оснований, и за 310 миллионов лет после последнего общего предка курицы и шимпанзе изменились всего две. Однако человеческий HNR1 отличается от последовательности шимпанзе не менее чем в 18 местах. Возможно, быстрая эволюция этого гена указывает на его влияние на размер мозга и интеллект — наиболее яркие отличия человека от других животных. Он может быть одним из генов, делающих нас людьми.

«Чем дальше от Африки, тем меньше разнообразия»

**Маркус Фельдман,
Стэнфордский университет**

**В сухом остатке
ДНК — это
историческая летопись**

26 Генетическая генеалогия

Спенсер Уэллс, глава Генографического проекта: «В нашей ДНК спрятана величайшая книга по истории»

Хотя членство в еврейской общине передается по материнской линии, ортодоксальные и консервативные традиции выделяют группу мужчин, называемых *коханам*. В Книге Исхода Бог присвоил Аарону, первосвященнику и брату Моисея, титул *кохена* в форме «устава вечного», который будет передаваться всем его потомкам по мужской линии. Таким образом, все современные *коханам* являются прямыми потомками Аарона и членами определяемой по мужской линии касты священников, исполняющей особые обязанности в ходе богослужения.

В середине 1990-х годов канадский доктор и *кохен* Карл Скореки понял, что если все *коханам* имеют общего предка, пусть и жившего более 3000 лет назад, они должны обладать генетическими сходствами. Y-хромосома, ДНК, определяющая мужской пол, передается от отца к сыну. Скореки задался вопросом: могла ли Y-хромосома Аарона сохраниться у современных *коханам*?

Чтобы найти ответ на свой вопрос, Скореки связался с генетиком из Аризонского университета Майклом Хаммером, изучавшим Y-хромосому. Вдвоем они собрали образцы ДНК и подробности генеалогии у 188 еврейских мужчин. Результаты оказались удивительными. Из 106 мужчин, идентифицировавших себя как *кохен*, 97 обладали шестью одинаковыми генетическими маркерами на Y-хромосоме. У большинства в самом деле в далеком прошлом был общий предок. Генеалогическая традиция была подтверждена молекулярной генетикой.

Генные деревья Генетическая генеалогия стала крупным бизнесом. За несколько сотен фунтов стерлингов десятки компаний согласны проанализировать вашу ДНК и найти предков. Наиболее полезным

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1991

Митохондриальная ДНК позволяет идентифицировать тела членов семьи царя Николая II

1997

Идентификация Y-хромосомы *коханам*

инструментом, по крайней мере для мужчин, остается Y-хромосома. Как мы видели в предыдущей главе, рекомбинация на нее не влияет. Как англо-саксонские фамилии, она передается по мужской линии в более или менее неизменном виде. Исследуя частоту мутаций, ученые могут распределить мужчин по группам, обладающим общим древним предком.

Существует 18 крупных кланов Y-ДНК, или гаплогрупп, для которых отслежено географическое происхождение. Гаплогруппы А и В происходят из Африки, гаплогруппа Н — с Индийского субконтинента, а гаплогруппа К охватывает аборигенов Австралии и Новой Гвинее. Многие гаплогруппы можно разбить на меньшие подгруппы. R1b — наиболее распространенная группа в Европе, тогда как *коханам* принадлежат к J1 и J2. По-видимому, Аарон прожил достаточно долгую жизнь, для того чтобы его мужская линия расщепилась на две.

У женщин нет Y-хромосом, но женские генные деревья можно составить на основе митохондриальной ДНК (мтДНК), которую мужчины и женщины наследуют от матери, и которая также не претерпевает рекомбинацию. По материнской линии людей можно разделить почти на 40 гаплогрупп, связанных с определенными областями на планете.

Таким образом, при помощи анализа ДНК любой может узнать что-нибудь о своем происхождении. Компании, занимающиеся этим бизнесом, придумывают все более остроумные способы рекламы своих услуг. Компания

Крестоносцы и мусульмане

Исторические события часто оставляют генетическое наследие, проявляющееся в ДНК современных людей. Недавнее исследование ливанцев показало, что большое число мужчин из ливанцев-христиан несут Y-хромосому западноевропейского происхождения. Скорее всего, она была занесена в Ливан крестоносцами в XI–XIII веках и с тех пор передавалась из поколения в поколение.

Исследование также показало, что тип Y-хромосомы, происходящий с Аравийского полуострова, распространен среди ливанских мусульман, что может отражать миграцию в ходе распространения ислама в VII и VIII веках.

2001

Брайан Сайкс публикует книгу
«Семь дочерей Евы»

2005

Запуск Генографического проекта

Oxford Ancestors, основанная генетиком Брайаном Сайксом, использует мтДНК для распределения европейцев по кланам, происходящим от «семи дочерей Евы» — гипотетических матриархов с такими именами, как Урсула (для гаплогруппы U) и Хелена (для гаплогруппы H). Компания также специализируется на соотнесении Y-ДНК мужчин с великими историческими мародерами — викингами и монголами. Сайкс утверждает, что один из его клиентов, американский бухгалтер Том Робинсон, несет Y-хромосому Чингисхана.

Такие анализы ДНК также полезны для составления более свежих семейных деревьев. Генетические методы могут подтвердить отношения, что служит огромным подспорьем для историков — как профессионалов, так и любителей. Когда в 1991 году были эксгумированы тела царя Николая II и его семьи, для подтверждения личностей использовался анализ ДНК. Царица Александра была идентифицирована по образцу мтДНК, предоставленному ее внучатым племянником герцогом Эдинбургским.

Генеалогии-любители, обнаруживающие таких же энтузиастов с идентичными фамилиями, могут узнать, являются ли они родственниками, через анализ Y-ДНК и расширить генеалогические деревья. В 2005 году 15-летний мальчик, зачатый при помощи донорской спермы, использовал генеалогическую библиотеку онлайн для того, чтобы найти своего отца. Его Y-хромосома совпала с хромосомами двух мужчин с одинаковой фамилией, и поскольку мать мальчика знала дату и место рождения донора, подросток смог найти нужного мужчину.

Предупрежден — не значит вооружен Ценность многих коммерческих анализов не раз ставилась под сомнение профессиональными генетиками. В США такие анализы особенно популярны у афроамериканцев, пытающихся найти свои корни.

Генографический проект

Самым крупным упражнением в генетической генеалогии является Генографический проект, запущенный в 2005 году совместно *National Geographic* и IBM, стоимостью 40 миллионов долларов США. Проект направлен на сбор 100 000 образцов ДНК коренных народов со всего мира для составления карты миграции человечества и исследования отношений между различными этническими группами. Также было продано более 250 000 сто долларовых личных наборов для анализа ДНК, позволяющих людям определить свое происхождение.

Как и сходный проект «Разнообразие человеческого генома», Генографический проект вызвал волну критики генетиков и организаций, представляющих коренные народы. Они считают, что идентификация генетических маркеров этнических групп способствует расизму. Также существуют проблемы с получением информированного согласия от сообществ, мало знакомых с генетикой.

Так, телеведущая Опра Уинфри недавно заявила, что ее ДНК показывает зулусское происхождение. Такой подход приводит к неверному толкованию науки. Даже если мтДНК Опры относится к той же гаплогруппе, что и мтДНК большинства зулусов, это мало что говорит о ее происхождении. Достаточно отступить всего на 20 поколений, и у нас всех будет более миллиона прямых предков. Анализ мтДНК Опры показывает только, кем был один из ее предков. То же самое справедливо для Y-хромосомы. Том Робинсон может происходить от любого азиата, породившего множество сыновей и внуков, — нет никаких доказательств того, что им был Чингисхан.

Анализы ДНК также могут дать неудобные результаты. Многие афроамериканцы с удивлением узнали, что их Y-хромосомы относятся к типично европейским гаплогруппам, — наследие сексуального насилия владельцев плантаций по отношению к чернокожим рабыням. Такие анализы подтвердили, что Томас Джефферсон, третий президент США, был отцом детей его рабыни Салли Хеммингс. Сравнение генетического материала потомков мужского пола Джефферсона и Хеммингс показало, что они несут одинаковую Y-хромосому.

Генетика также может опровергнуть биологические отношения. Многие генетики рассказывают анекдоты о том, как им пришлось исключить из семейных исследований людей, чья ДНК показывала, что они не состоят в родстве с мужчинами, которых считают своими отцами. Генетическая генеалогия очень увлекательна и в соответствующем контексте может пролить свет на историю. Но она не расскажет о том, викинг вы или зулус, зато способна преподнести неприятные сюрпризы.

«Из буквально тысяч ваших генетических предков, живших 12 поколений назад, скажем, около 1700 года, митохондриальная ДНК связывает вас только с одним»

Джонатан Маркс, антрополог

**В сухом остатке
Гены прослеживают
происхождение**

27 Гены пола

Стив Джонс: «В этот прекрасный момент ген [SRY] направляет миллионы младенцев на путь мужчины»

Согласно Библии, Ева была сотворена из ребра Адама. Однако генетика удивила не только расистов, доказав, что колыбелью человечества является Африка, но и сторонников дискриминации женщин. ДНК показала, что в Книге Бытия реальность перевернута с ног на голову. По умолчанию люди запрограммированы на женский пол.

В фильме «Моя прекрасная леди» профессор Генри Хиггинс спрашивает: «Почему женщина не может быть больше похожа на мужчину?» Но с точки зрения генетики этот вопрос более интересен и информативен, если его задать наоборот.

Почему мужчина не может быть больше похож на женщину? Открытие генетических причин различий между полами было сделано независимо и, что символично, женщиной и мужчиной. В 1905 году биологи Нетти Стивенс и Эдмунд Бичер Уилсон заметили, что мужские и женские клетки отличаются по хромосомному составу. Женские клетки несли две копии крупной хромосомы X, а в мужских содержалась лишь одна копия X и еще одна маленькая хромосома Y. Они обнаружили систему, определяющую пол многих животных, включая людей: женщины несут хромосомы XX, а мужчины — XY.

Когда в ходе мейоза происходит расхождение хромосом по гаметам, яйцеклетки всегда несут X, а сперматозоиды — либо X, либо Y. Оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом с X-хромосомой приведет к зачатию девочки, оплодотворение сперматозоидом с Y-хромосомой — мальчика. Первые шесть недель мужские и женские зародыши развиваются одинаково. Так продолжалось бы и дальше, если бы не один ген

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1905

Нетти Стивенс (1861–1912) и Эдмунд Бичер Уилсон (1856–1939) открывают половые хромосомы

1910

Т. Х. Морган открывает сцепленное с полом наследование

хромосомы Y. Дополнительная X-хромосома женщин не подает никаких сигналов, определяющих пол зародыша. Без вмешательства гена SRY все люди были бы женщинами.

Включение мужественности Ген SRY, открытый в 1990 году Робинот Ловеллом-Беджем и Питером Гудфеллоу, получил свое название в результате сокращения фразы «участок Y, определяющий пол» (*sex-determining region Y*). SRY является биологическим ключом к полу. Люди, обладающие рабодей копией этого гена, будут иметь пенис, яички и бороду, тогда как люди без SRY получают влагалище, матку и молочные железы. Возможно, это наиболее влиятельный ген человеческого организма.

Если SRY не начнет действовать в течение семи недель после зачатия или его инструкции не будут услышаны, организм будет развиваться по врожденному женскому пути. Если ген SRY зародыша с XY мутирован и нефункционален или если другие генетические дефекты сделают клетки нечувствительными к мужским гормонам, синтезируемым половыми органами по приказу гена, зародыш разовьется в девочку (однако она будет бесплодна). В редких случаях SRY может попасть в X-хромосому в результате пропеса, носящего название транслокация. В этом случае, очевидно, люди с XX становятся мужчинами.

SRY включает мужественность. Через пять недель беременности у зародышей начинают развиваться половые органы, которые потенциально могут

Половой отбор

Хромосомные различия между мужчинами и женщинами позволяют выбрать пол ребенка. Наиболее эффективным методом является создание эмбрионов в ходе экстракорпорального оплодотворения и выделение отдельной клетки для определения хромосомного состава. Только эмбрионы с желаемым полом будут перенесены в матку.

Другой метод, известный как *MicroSort*, основывается на разных размерах хромосом X и Y. Сперму окрашивают флуоресцентным красителем, помечающим ДНК, и пропускают ее мимо лазера. Поскольку X значительно крупнее, чем Y, сперматозоиды с X будут светиться ярче, и их можно отделить. Метод позволяет увеличить вероятность зачатия ребенка желаемого пола на 70–80%. Данный метод разрешен в США, но не в Великобритании.

1990

Открытие гена SRY Робинот Ловеллом-Беджем и Питером Гудфеллоу

2003

Саймон Барон-Козн публикует гипотезу систематизирующего и сопереживающего мозга

стать либо яичками, либо яичниками. Затем через две недели, если в дело вступает ген SRY, он приказывает половым органам стать яичками. Если гена SRY нет или он выключен или молчит, то у зародыша разовьются яичники.

Через восемь недель образовавшиеся яички начинают синтезировать мужские гормоны — андрогены, маскулинизирующие тело. Клетки, которые могли бы стать клитором и половыми губами, становятся пенисом и мошонкой, и между этими клетками формируются связи, атрофирующиеся у женщин. SRY делает из человека мужчину.

Различия полов SRY является источником не только физиологических различий между полами. Он играет роль и в развитии таких более свойственных носителям Y-хромосомы поведений, как тяга к риску и агрессия. Они не программируются напрямую SRY, но некоторые из примерно 85 генов Y-хромосомы могут быть связаны с признаками, чаще наблюдаемыми у мужчин. Но все мужчины равно попадают под влияние этого могущественного гена. Каскад генов, запускаемый SRY, маскулинизирует не только тело, но и разум.

Косвенное генетическое воздействие, наравне с культурой и воспитанием, по крайней мере частично отвечает за типичные мужские качества. Повышенный уровень тестостерона у мужчин делает их более склонными к насилию и риску и может влиять на характер.

Мужественность и здоровье

Ни один другой ген не наносит такого вреда здоровью, как SRY. Женщины живут дольше мужчин в любом обществе, и одной из причин является гормональный профиль, создаваемый мужским геном. Из-за высокого уровня тестостерона мужчины чаще рискуют и подвергают опасности свою жизнь, будь то неосторожное вождение, агрессивное поведение, курение или употребление наркотиков. Женский гормон эстроген также защищает от сердечно-сосудистых заболеваний, самой распространенной причины смерти у обоих полов. Из основных заболеваний только болезнь Альцгеймера чаще поражает женщин.

Мужской пол также является фактором риска аутизма, который встречается у мальчиков в четыре раза чаще, чем у девочек. Саймон Барон-Коэн предположил, что это может быть связано с повышенным воздействием андрогенов в утробе, приводящим к формированию «экстремально мужского мозга», который часто великолепно систематизирует, но плохо сопереживает*.

* Работы Барона-Коэна в области аутизма вызывают жесткую критику как со стороны научного сообщества, так и со стороны самих аутистов. Его работы основываются на противопоставлении двух типов головного мозга: систематизирующего и сопереживающего, однако никаких биологических доказательств существования разных типов мозга не существует, а исследования внутриутробного тестостерона дают противоречивые результаты.

Саймон Барон-Коэн из Кембриджского университета предположил, что одним из примеров является большая склонность женщин к эмпатии — они лучше идентифицируют чужие мысли и эмоции и ведут себя соответствующим образом. Мужчины, в среднем, лучше систематизируют — строят и понимают системы, например двигатели, математические задачи и правила «вне игры» в футболе^{*}.

Барон-Коэн предполагает, что это может быть связано с воздействием андрогенов в матке. В одном исследовании его команда измерила внутриутробные уровни тестостерона у 235 беременных женщин, которым проводили забор амниотической жидкости для диагностики нарушений плода. Затем ученые наблюдали родившихся младенцев. Дети, на которых воздействовали более высокие концентрации тестостерона, меньше смотрели на лица других людей и обладали лучшими способностями к работе с числами и систематизации.

Это исследование часто неправильно интерпретируют. Оно никоим образом не означает, что лучше быть «систематизатором», чем «эмпатом», или что какая-либо из этих способностей связана с большим интеллектом. Не все мужчины и не все женщины одинаковы. Только в среднем у большинства мужчин будет мозг первого типа, а у женщин — второго, аналогично тому, как мужчины в среднем выше женщин, хотя некоторые женщины выше мужчин.

Однако эти средние вносят вклад в растущее понимание того, что поведение и мышление мужчин и женщин, а не только их половые системы различаются на биологическом уровне. И корнем этих различий является единственный ген Y-хромосомы.

^{*} Один из экспериментов Барона-Козна состоял в том, что однодневным младенцам показывали либо портрет человека, либо мобильный телефон. Мальчики больше интересовались телефоном, а девочки — лицами. Эксперимент имеет серьезные недостатки: во-первых, исследователи во многих случаях исходно знали пол ребенка, что влияет на объективность результатов; во-вторых, видят младенцы в этом возрасте очень плохо; в-третьих, за 15 последующих лет никому не удалось воспроизвести результаты этого исследования.

В сухом остатке
Мужчины — это
генетически
модифицированные
женщины

28 Закат мужчин?

Брайан Сайкс: «Человеческая Y-хромосома разрушается у нас на глазах»

Y-хромосома — карлик среди хромосом человека. Если ее эквивалент X содержит более 1000 генов, включая гены, необходимые для метаболизма у обоих полов, то в Y их менее 100. Раньше Y была идентична X, но примерно 300 миллионов лет назад она начала меняться и постепенно уменьшаться, и теперь она хранит меньше генетического материала, чем любая другая хромосома. Хромосомы 21 и 22 меньше Y по размеру, но несут больше генов.

Y-хромосома еще и одинока. X-хромосомы в женских организмах парные, а Y всегда ведет одинокую жизнь среди мужчин. Такое изолированное существование может быть вредным. Поскольку женщины несут две X-хромосомы, одна из которых инактивирована, у них всегда есть «запаска» на случай мутации одного из генов. Если это жизненно необходимый ген, как, например, ген дистрофина, участвующего в развитии мышц, то вторая X может компенсировать его дефект, и женщины останутся здоровой.

Мужчинам повезло меньше. Их вторая хромосома Y почти не несет генов. Она не может послужить запасным вариантом. Если единственная X несет мутированный ген дистрофина, то развивается мышечная дистрофия Дюшенна — заболевание, усаживающее мальчиков в инвалидные кресла и убивающее их к тридцати годам в результате паралича мышц, необходимых для дыхания. Многие другие серьезные заболевания, например гемофилия и тяжелый комбинированный иммунодефицит, также сцеплены с X-хромосомой и поражают преимущественно мальчиков. Женщины могут быть переносчиками, но редко наследуют две мутированные X-хромосомы, приводящие к развитию заболевания.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

около 300 миллионов лет назад

Расхождение человеческих хромосом X и Y

1905

Открытие половых хромосом

Ослабление мужчин Х-сцепленные заболевания — не единственное явление, ставящее мужчин в невыгодное положение. Отсутствие аналога в человеческом геноме также препятствует участию Y в рекомбинации — процессе, позволяющем другим хромосомам защитить себя от мутаций и увядания. Как мы видели в главе 6, когда клетки делятся посредством мейоза, парные хромосомы обмениваются участками ДНК. Благодаря этому они избегают хrapовика Мёллера — процесса, в результате которого в каждом поколении накапливаются мутации, что со временем приводит к необратимой порче генетического материала.

Если у женщин X-хромосомы могут рекомбинировать с другими X-хромосомами, они не способны рекомбинировать с Y. Хотя раньше X и Y были одной и той же хромосомой, эволюция постепенно лишила их способности обмениваться ДНК друг с другом. Некоторые гены на Y повредили бы женщинам, и наоборот: например, если бы SRY перешел на X-хромосому, то женщины стали бы мужчинами. Определенные гены на X также необходимы для здорового развития обоих полов. Рекомбинация лишила бы мужчин жизненно необходимых частей генома.

Наследственное бесплодие

Почти в половине современных процедур экстракорпорального оплодотворения используется метод внутритцитолазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), в ходе которого сперматозоид напрямую вводят в яйцеклетку для ее оплодотворения. ИКСИ совершил революцию в лечении мужского бесплодия, поскольку он позволяет мужчинам, чьи сперматозоиды слишком слабы, чтобы доплыть до яйцеклетки и войти в нее, стать отцами. Можно помочь даже мужчинам, которые совсем не эякулируют сперматозоиды: неподвижные сперматозоиды без хвостов можно

хирургическим путем выделить из яичек и ввести в яйцеклетку для создания эмбриона.

ИКСИ, однако, обладает одним недостатком. Если такие мужчины бесплодны из-за мутаций или делеций в Y-хромосоме, то введение их спермы, скорее всего, приведет к тому, что их бесплодие передастся мужскому потомству. Мало кто считает, что это делает метод незитичным: бесплодные сыновья впоследствии сами смогут использовать ИКСИ. Но это яркий пример того, как наука добилась чего-то, что невозможно в природе, — наследования бесплодия.

1990

Открытие гена SRY

2003

Секвенирование последовательности Y-хромосомы показывает конверсию генов

2003

Брайан Сайкс публикует «Проклятье Адама»

В отсутствие партнера для рекомбинации Y-хромосома увядает более или менее согласно храповику Мёллера. Каждая мутация, не приводящая к смерти или бесплодию носителя, сохраняется у потомков мужского пола. И хотя это очень помогло генеалогам, прослеживающим историю человечества (см. главы 25 и 26), для набора генов Y это плохие новости. Все больше и больше генов выключалось мутациями, и осталась лишь бледная тень когда-то существовавшей Y-хромосомы.

Можно ожидать, что эта история генетического увядания продолжится и мужская хромосома потеряет еще больше генов. Австралийский генетик Дженни Грейвз предположила, что медленно, но верно Y-хромосома исчезает. Эта идея стала известной благодаря книге британского генетика Брайана Сайкса «Проклятье Адама» (2003), в которой он предполагает, что, согласно современной скорости мутаций, мужчинам осталось всего 125 000 лет. Он предсказывает, что конец мужчин близок, а с ним, возможно, и конец человечества.

Избежать проклятья Адама Большинство ученых не разделяют пессимизма Сайкса. Во-первых, необходимо помнить о естественном отборе. Некоторые гены Y-хромосомы необходимы для производства спермы. Спонтанные мутации, отключающие эти гены, самоустраняются из генофонда за счет снижения фертильности мужчин. Аналогичные размышления применимы и к главному гену Y-хромосомы SRY. Если он мутирован или не работает, зародыш разовьется в бесплодную женщину без матки и яичников. Центральная роль Y в мужественности и половом размножении делает ее неподвластной храповику Мёллера: вредные варианты могут появляться, но они не будут распространяться по генофонду, потому что их носители не смогут размножаться.

Слепушонка

Другой способ борьбы мужского пола против разрушающих Y-хромосому сил был продемонстрирован небольшим грызуном, обитающим в кавказских горах, — слепушонкой. Самцы этого вида совсем потеряли Y-хромосому, но все равно остаются самцами.

Хотя Y и ее важный груз — ген SRY — были слепушонками утеряны, у них эволюционировала наскоро сколоченная альтернатива. Функция определения пола была передана другой хромосоме, которая запускает процессы маскулинизации, за которые обычно отвечает SRY. Брайан Сайкс предположил, что данный процесс можно повторить посредством генетической инженерии и создать «хромосому Адониса», передающую мужественность без слабостей Y. Однако такая хромосома, как и Y, со временем тоже начнет увядать.

Это не единственный аргумент против «заката мужчин». У-хромосома также обладает уникальной системой восстановления мутаций. Когда в 2003 году была окончательно секвенирована последовательность У-хромосомы, оказалось, что У претерпела значительно меньше генетического увядания, чем ожидалось через 300 миллионов лет в соответствии с храповиком Мёллера. Было показано, что большие участки У содержат палиндромы. Как «а роза упала на лапу Азора», они читаются в любом направлении одинаково. Такие палиндромные фразы достигают длины в 3 миллиона пар оснований.

Их существование неслучайно: они защищают геном У-хромосомы и позволяют исправлять ошибки. При репликации генов У происходит процесс, носящий название конверсии генов. Для исправления ошибок новые копии проверяются относительно зеркального отражения, содержащегося в палиндроме. Вместо рекомбинации с парной хромосомой У-хромосома рекомбинирует сама с собой. Стив Джонс из Университетского колледжа Лондона заметил: «Ее спасение лежит в очень мужской привычке заниматься сексом с самим собой».

Мужчины могут существовать благодаря одинокой и выродившейся хромосоме, но слухи о ее смерти — и всех мужчин — сильно преувеличены.

«Если один процент мужчин бесплоден из-за проблем с У-хромосомой, то у нас остается еще 99 процентов нормальных фертильных мужчин. Природа стремится избавиться от У-хромосом, снижающих плодовитость»

Робин Ловелл-Бедж

**В сухом остатке
Мужчины —
генетические вырожденцы**

29 Борьба полов

Мэтт Ридли: «Если использовать антропоморфизмы, отцовские гены не доверяют материнским построить достаточно инвазивную плаценту и делают это сами»

В 1532 году при посещении Мартином Лютером города Дессау ему показали ребенка, ведущего себя настолько странно, что Лютер засомневался в его человечности. «Он только ел; в самом деле, он поглощал столько еды, сколько хватило бы четырем крестьянам, — отметил отец Реформации. — Он ел, какал и писал, и когда кто-либо к нему прикасался, он плакал». Диагноз Лютера был прост: в ребенка вселился дьявол, и его нужно утопить в реке Мулде. «Такой подменыш лишь кусок плоти, *massa carnis*, потому что у него нет души», — заявил Лютер.

Сегодня мы пришли бы к другому выводу. Симптомы, описанные хроникером Лютера Иоганном Матезиусом, заставят педиатров немедленно заподозрить синдром Прадера-Вилли. У таких детей отсутствует не душа, а область хромосомы 15q11, что приводит к абсурдному перееданию, вялым мышцам и затруднениям в учебе. Синдром был описан в 1956 году Андреа Прадером и Хайнрихом Вилли.

Подменыш Лютера унаследовал свою мутацию 15q11 от отца. Мы можем с уверенностью это утверждать, потому что если бы дефект произошел в материнской копии хромосомы 15, то развилось бы совершенно иное заболевание. В 1965 году английский врач Гарри Ангельман описал три редких случая, как он их назвал, «детей-марионеток». Они были маленькими и худыми, двигались скованно и резко, страдали тяжелой умственной отсталостью и обладали необычно радостным расположением духа. Как ни странно, их состояние вызывается тем же участком ДНК, что и синдром Прадера-Вилли.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1956

Описание синдрома Прадера-Вилли

1965

Описание синдрома Ангельмана

Импринтинговые гены Генетическое заболевание, которое получит ребенок с дефектом гена 15q11, зависит от того, кто из родителей предоставил мутированную хромосому. Если она передалась от матери, то разовьется синдром Ангельмана, если от отца — синдром Прадера-Вилли. Ген, лежащий в основе этих заболеваний, является импринтинговым, то есть он несет биологическую метку, приказывающую клетке использовать только материнскую или отцовскую копию. Импринтинговые гены «помнят» о своем происхождении благодаря процессу метилирования, в результате которого часть генов выключается, а часть, наоборот, включается.

Сейчас известны десятки импринтинговых генов, и многие из них участвуют в эмбриональном развитии. Для импринтинга необходимо, чтобы в жизнеспособный зародыш вносили вклад как мужчина, так и женщина. На поверхностном уровне это очевидно: зачатие происходит, когда сперматозоид оплодотворяет яйцеклетку, поэтому, конечно же, в процессе участвуют оба пола. Однако после оплодотворения пронуклеусы (ядра) двух гамет сливаются не сразу, и пронуклеус сперматозоида может быть заменен на пронуклеус яйцеклетки, и наоборот. Таким образом, ученые могут создавать зародыши с двумя генетическими отцами или матерями.

В теории такие зародыши должны развиваться нормально: у них есть полный набор хромосом и клеточных структур, необходимых для роста. Но так не происходит. Эксперименты с эмбрионами мышей показали, что такие конструкции не просто погибают, но и сам процесс их гибели зависит от источника генов.

Метилирование

В основе импринтинга лежит процесс, именуемый метилированием ДНК. Метилирование — это химическая модификация генов. К нуклеотиду ДНК цитозину присоединяется химическая метка — метильная группа, что снижает активность гена или даже останавливает ее. Это требуется для того, чтобы гены работали только в нужный момент и только в нужных тканях.

Большинство метильных меток удаляется на ранних стадиях эмбрионального развития. Основным исключением являются импринтинговые гены, которые сохраняют свои метильные группы, указывающие на их принадлежность матери или отцу.

1980-е

Опыты на мышах показывают, что для эмбрионального развития требуются как мужские, так и женские гены

1990-е

Дэвид Хэйг предлагает гипотезу влияния импринтинговых генов на плаценту

Когда используется только женский генетический материал, внутренняя клеточная масса, которая в конце концов станет зародышем, начинает развиваться нормально, но погибает из-за отсутствия жизнеспособной плаценты. Когда зародыш происходит от двух отцов, плацента формируется нормально, но внутренняя клеточная масса представляет собой бесформенное нечто — *massa carnis*, как назвал бы ее Лютер. Необходимы оба пола: импринтинговые отцовские гены обеспечивают здоровую плаценту, а импринтинговые материнские гены структурируют зародыш.

Рейдерский захват Эволюционное объяснение данного явления можно сформулировать, рассуждая о плаценте как о зародышесом органе. Эту идею впервые предложил австралийский биолог Дэвид Хэйг в начале 1990-х годов. Благодаря плаценте зародыш становится чем-то вроде паразита, крадущего у матери питательные вещества, кислород и другие ресурсы, необходимые ему для развития.

Таким образом, интересы зародыша и матери немного различаются: эмбрион пытается выжать из матери как можно больше, не убивая ее, а мать пытается сохранить часть

Искусственные гаметы

Интересной перспективой исследования стволовых клеток (эта область науки описана в главе 35) является выращивание искусственных яйцеклеток и сперматозоидов, что позволит мужчинам и женщинам, не способным производить свои собственные гаметы, иметь генетических детей. Однако данная возможность также привела к размышлениям о том, что сперматозоиды можно сделать из яйцеклеток или яйцеклетки из сперматозоидов, что позволит зачать однополым парам. Была даже предложена возможность производства обоих типов гамет одним человеком в абсолютном акте нарциссизма.

Однако импринтинг делает создание работающих «мужских яйцеклеток» и «женских сперматозоидов» очень сложным. Необходимо удостовериться в том, что они несут нужные метки материнских или отцовских генов, не все из которых открыты. Сперматозоидам также нужна Y-хромосома, отсутствующая у женщин*.

По-видимому, импринтинг также объясняет многие дефекты развития клонов животных. Другим его следствием является неспособность млекопитающих, в отличие от пчел, ящериц и акул, размножаться партеногенезом — процессом, в котором яйцеклетки самопроизвольно развиваются в зародыши без оплодотворения.

* В 2014 году ученые из Кембриджа и израильского Института Вейцмана получили из эмбриональных стволовых клеток человеческие примордиальные зародышевые клетки (ПЗК), из которых развиваются яйцеклетки и сперматозоиды. Некоторые ученые предполагают, что к 2017 году из ПЗК удастся получить функциональные искусственные гаметы.

«Процесс называется импринтингом (т. е. отпечатком), поскольку основная идея состоит в том, что существует некий отпечаток, накладываемый на ДНК в материнских яйцниках или отцовских яйчках и помечающий ДНК как материнскую или отцовскую. Это влияет на работу генов — на то, чем ген будет заниматься в следующем поколении в мужском и женском потомстве»

Дэвид Хэйг

ресурсов себе. Это приводит к внутриутробному перетягиванию каната, которое, возможно, является причиной таких осложнений беременности, как преэклампсия и гестационный диабет.

Это означает, что хотя половина генов зародыша унаследована от отца, а половина — от матери, однако каждая из них преследует свои цели. Материнским генам выгодно быть менее требовательными, чтобы женщина смогла впоследствии выносить еще детей, тогда как для отцовских генов репродуктивное будущее матери не имеет значения. Им нужно, чтобы как можно больше ресурсов уходило на зародыш, ведь женщина может зачать следующего ребенка от кого-нибудь еще. Таким образом, импринтинговые гены отца создают агрессивную плаценту, которая устраивает нечто вроде рейдерского захвата матки.

Гипотеза Хэйга была подтверждена последующими открытиями импринтинговых генов и особенностей эмбрионального развития. Например, ген инсулин-подобного фактора роста IGF2 активно участвует в построении плаценты, но у взрослых выключен. Он является отцовским импринтинговым геном. Ген H19, противодействующий эффектам IGF2, является импринтинговым материнским геном.

Импринтинговые гены редко встречаются у яйцекладущих животных: поскольку их зародыши не питаются через плаценту и не могут повлиять на ресурсы, нет нужды в борьбе материнских и отцовских генов. Плацента — не просто эффективный способ вскармливания потомства, она еще и казус белли войны полов.

**В сухом остатке
Гены помнят о своем
происхождении**

30 Гомосексуальность

Дин Хэмер: «Я подозреваю, что сексуальная программа формируется из смеси влияний генов и среды аналогично тому, как программное обеспечение компьютера складывается из того, что было установлено на заводе и что было добавлено пользователем»

Говорят, в 1960-х годах в кабинке общественного туалета в Лондоне появилась надпись: «Моя мать сделала из меня гомосексуала». Под ней, другой рукой, было написано: «Если я дам ей пряжу, сделает она мне тоже?»

История может быть и шуткой, но она хорошо иллюстрирует распространенное мнение, что гомосексуальность определяется окружающей средой, опытом и воспитанием. Это мнение популярно среди религиозных консерваторов, которые рассматривают гомосексуальность как греховный личный выбор. Однако такой подход также нравится некоторым гомосексуалам, считающим, что в определенном социальном контексте все потенциально геи, или опасаящимся, что открытие биологических причин повлечет разработку «лечения».

Однако другие геи и лесбиянки уверены, что они «родились такими». Хотя большинство ученых согласны, что среда важна для сексуальной ориентации, существует множество доказательств того, что биология, включая генетику, не менее значима. Гомосексуальность встречается во всех известных культурах, что указывает на естественность явления. Одинойцевые близнецы также чаще разнородных обладают одинаковой сексуальной ориентацией, что тоже говорит о вкладе генов.

Ген гомосексуальности? В середине 1990-х годов в гомосексуальном сообществе была популярна футболка с надписью «Xq28. Мама, спасибо за гены!». Футболка основывалась на работе

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1932

Дж. Б. С. Холдейн предполагает, что семейный отбор является причиной сохранения гомосексуальности, несмотря на эволюционный ущерб

1993

Дин Хэмер (р. 1951) открывает связь между Xq28 и мужской гомосексуальностью

американского генетика Дина Хэмера, который в 1993 году объявил об открытии первого гена, связанного с гомосексуальностью. Хэмер заметил, что у геев часто много гомосексуальных родственников мужского пола, но в основном по материнской линии. Он понял, что это указывает на участие X-хромосомы, которая у мужчин всегда наследуется от матери, и начал сравнивать X-хромосомы гомосексуальных и гетеросексуальных мужчин.

Из 40 пар гомосексуальных братьев у 33 был обнаружен одинаковый набор вариаций в области Xq28. У гетеросексуальных братьев набор вариантов в этом же участке был иным. Хэмер предположил, что Xq28 может влиять на мужскую гомосексуальность. Это не «ген гомосексуальности» как таковой – некоторые мужчины, несущие предположительно гей-аллели, были гетеросексуалами, и наоборот. Однако это был первый правдоподобный кандидат на роль гена предрасположенности к гомосексуальности, действующий, вероятно, в сочетании с другими генетическими факторами и факторами среды.

Связь с Xq28 была подтверждена в некоторых исследованиях, но не во всех. Нельзя с уверенностью сказать, влияет он на мужскую гомосексуальность или нет. Как и в случае IGF2R, если этот ген и имеет значение, то является лишь одним из множества генов, обладающих сходным эффектом*.

* В 2014 году опубликовано исследование 409 пар гомосексуальных братьев. Ученые показали, что на сексуальную ориентацию больше всего влияют ген Xq28 и участок на хромосоме 8.

Гомосексуальные животные

Естественность гомосексуальности подтверждается и похождениями животных. Брюс Багемил из Университета Британской Колумбии показал, что однополая активность встречается по крайней мере у 1500 видов и подробно описана для 450.

Самки бонобо часто формируют связи после сексуального контакта, и японские макаки также часто бывают увлеченными лесбиянками. В некоторых стадах жирафов девять из десяти половых актов происходят между самцами, до 8% баранов предпочитают секс с другими самцами, пингвины, лебеди и дельфины формируют стабильные однополые пары. Ничто из этого не доказывает участия генов, но распространенность гомосексуальности наводит на размышления. Она не является уникальным свойством человека.

1997

Рей Бланчард находит связь между мужской гомосексуальностью и старшими братьями

2004

Андреа Камперо-Чини показывает, что родственники женского пола геев более фертильны

Эволюционный парадокс Потенциальный вклад генов в гомосексуальность ставит интересный эволюционный вопрос. Естественный отбор жестко устраняет варианты, отрицательно влияющие на способность к размножению, и, с дарвиновской точки зрения, гомосексуальность — это преступление против эволюционной приспособленности. Даже если гомосексуалы женились и заводили детей, как, например, Оскар Уайльд, мутации, мешающие скрещиванию, не должны распространяться по генофонду. Как гены, способствующие гомосексуальности, могли выжить?

Ответ может лежать в том, как эти гены влияют на женщин. Если мутация увеличивает женскую фертильность и наследующие ее женщины имеют больше детей, то она будет распространяться, даже если на мужчин она оказывает обратный эффект. Эта гипотеза подтверждается данными Андреа Камперо-Чиани из Университета Падуи, который в 2004 году изучил семьи 98 гомосексуальных и 100 гетеросексуальных мужчин. Он обнаружил, что родственники женского пола гомосексуалов значительно более фертильны. Матери геев в среднем имели 2,69 детей, а матери гетеросексуалов — 2,32. Тот же эффект наблюдался и для сестер матерей.

Порядок рождения Существует еще одно объяснение эволюционного парадокса гомосексуальности. В семьях с большим числом сыновей эгоистические интересы генов могут требовать, чтобы младшие братья не участвовали в конкуренции за женщин и вместо этого тратили свои ресурсы на племянников и племянниц, несущих четверть их ДНК. Это может объяснить доказанный биологический факт, что порядок рождения играет роль.

Исследования Рея Бланчарда из Университета Торонто показали, что мужчины, имеющие старших братьев, чаще бывают гомосексуалами. Вероятность увеличивается на треть с каждым старшим братом, но поскольку сама вероятность гомосексуальности мала, большинство младших братьев — гетеросексуалы.

Лесбиянки

Большинство исследований гомосексуальности фокусировалось на гомосексуальных мужчинах и мало затрагивало женщин. Некоторые исследования близнецов и семей показывают, что лесбиянство умеренно наследуемо и что формирование ориентации связано с уровнем тестостерона. Однако ни одно исследование не показало существования потенциального «гена лесбиянства», и нет красивых эволюционных объяснений этому явлению. Одной из причин является сложность исследования лесбиянок, поскольку женщины чаще, чем мужчины, идентифицируют себя как бисексуалы. Вторая причина может крыться в том, что в патриархальных обществах женщинам было сложнее следовать своей сексуальной ориентации. Однако некоторые лесбиянки указывают на то, что наука отказывает им в существовании.

Причиной может быть внутриутробное окружение. Иммунная система матери всегда реагирует на плод, поскольку он генетически ей чужд. Мужчина же еще и несет Y-хромосому, которой нет у матери, и иммунная реакция сильнее в случае мальчика. Более того, с каждой следующей беременностью мальчиком она усиливается. Это может повлиять на гормональные профили и сексуальное развитие мозга.

Порядок рождения не имеет значения для мальчиков с приемными или сводными старшими братьями, что указывает на действие биологии, а не семейного окружения. О том же говорят безымянные пальцы: у гомосексуальных мужчин и женщин они обычно длинные, что объясняется высоким уровнем тестостерона в матке. Влияние порядка рождения могло эволюционировать или сохраниться вопреки естественному отбору. Поскольку оно касается лишь семей с большим количеством детей, с эволюционной точки зрения особого ущерба не наносится.

Сексуальная ориентация определяется миллионом связанных факторов — генетических, гормональных и эмбриональных, культурных. Вклад каждого из них определить сложно, и для каждого человека он может быть разным. В результате генетические предпосылки гомосексуальности практически невозможно точно определить, поэтому можно с уверенностью говорить, что «ген гомосексуальности» никогда не обнаружат и лечение не разработают. Гейм и лесбиянкам не стоит бояться исследований. Их сексуальная ориентация не является ни заболеванием, ни выбором. Это просто нормальная изменчивость человеческого вида.

**В сухом остатке
Биология влияет
на сексуальность**

31 Генетическая дактилоскопия

Алек Джеффрис: «Мы наблюдали уровень специфичности, в миллионы раз превышающий что-либо виденное ранее. Эврика! Мы сразу увидели возможности для криминологии и определения отцовства»

Второго августа 1986 года в лесу рядом с английской деревней Нарборо нашли тело 15-летней Дон Эшворт. Ее изнасиловали и задушили, и обстоятельства преступления очень напоминали убийство Линды Манн трехлетней давности — девушки из той же деревни. Вскоре был арестован местный житель, 17-летний Ричард Бакланд. Признавшись во втором убийстве, он отрицал свою причастность к первому.

Полиция была уверена, что преступления — дело рук одного и того же человека: обстоятельства преступлений идентичны, и на обоих телах обнаружена сперма с одинаковой группой крови. В поисках доказательств полицейские обратились к профессору Алеку Джеффрису из Университета Лестера, генетику, который незадолго до этого разработал метод идентификации людей по ДНК. Он согласился сравнить ДНК Бакланда с образцами с мест преступлений.

Результаты повергли полицейских в шок: девушки были убиты одним и тем же мужчиной, но им никак не мог быть Бакланд. ДНК доказала, что его признание было ложным, и с него сняли все обвинения. Полиция собрала образцы крови более чем у 5000 местных мужчин, но совпадений не обнаружили — пока один мужчина не похвастался, что сдал анализ за друга. Этот друг, Колин Питчфорд, был арестован, и его ДНК дала идеальное совпадение. Он признался и 23 января 1988 года получил пожизненный срок. Это было первое преступление, раскрытое с помощью генетической дактилоскопии.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1984

Алек Джеффрис (р. 1950)
разрабатывает метод ДНК-дактилоскопии

1990-е

К генетической дактилоскопии применяют полимеразную цепную реакцию, что позволяет анализировать меньшие объемы биологических образцов

Технология Метод, доказавший вину Питчфорка, основан на повторяющихся последовательностях мусорной ДНК длиной 10–100 пар оснований, известных как минисателлиты. Они содержат одинаковую последовательность ГГТЦАГТАХГ, где Х — любое из четырех оснований. Минисателлиты встречаются более чем в 1000 участках генома, и в каждом они повторяются случайное число раз.

Джеффрис обнаружил их ценность для криминологии случайно. При исследовании минисателлитов для прослеживания эволюции генов заболеваний он изучил образцы ДНК своей лаборантки Вики Уилсон и ее родителей. Несмотря на то что число повторений минисателлитов несло семейное сходство, каждый профиль был уникальным.

Джеффрис сразу понял, что это означает: если у каждого человека есть уникальный генетический «отпечаток пальца», то можно сравнивать ДНК подозреваемых с кровью и спермой, найденными на месте преступления. Другое применение было предложено женой Джеффриса: метод также можно использовать для доказательства родства кандидатов-эмигрантов с гражданами Великобритании и для определения отцовства.

Использование во благо и во вред ДНК-дактилоскопия преобразила криминологию. Она позволила посадить за решетку сотни тысяч таких преступников, как Питчфорк, и, что не менее важно, оправдать таких невиновных людей, как Бакланд. Другим применением ДНК-дактилоскопии стала идентификация тел. В 1992 году она позволила доказать, что похороненный в Бразилии под именем Вольфганг Герхард мужчина на самом деле — Йозеф Менгеле, врач из Освенцима. В атаках 11 сентября 2001 года в США метод использовался для идентификации частей тел погибших.

Актер Эдди Мерфи, продюсер Стив Бинг и футболист Дуайт Йорк — одни из тысяч мужчин, чье отцовство было доказано по анализу ДНК. Метод даже позволил определить наличие «президентской ДНК» Билла Клинтона в пятне спермы на знаменитом синем платье Моника Левински.

Со времен дела Питчфорка метод был значительно усовершенствован. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), изобретенная в 1983 году Кэри Муллисом, стала частью криминологической генетики. ПЦР позволяет увеличить объем даже очень небольшого количества ДНК, то есть всего 150 клеток могут дать надежный образец: подозреваемых можно идентифицировать по следовым остаткам биологического материала. На смену

1992

Благодаря анализу ДНК идентифицировано тело Йозефа Менгеле

1998

«Президентская ДНК» Билла Клинтона найдена на платье Моника Левински

2003

Закон об уголовном правосудии Великобритании позволяет брать образцы ДНК у любого арестованного человека, вне зависимости от предъявления обвинений или осуждения

минисателлитам пришли более короткие участки ДНК, называемые короткими tandemными последовательностями, которые более устойчивы к влиянию окружающей среды и проще копируются при помощи ПЦР.

Во многих странах хранят ДНК осужденных преступников, а иногда, как в Великобритании, и ДНК арестованных людей, которым так и не предъявили обвинения. В базе данных Великобритании содержатся образцы 4 миллионов человек, или 6 % населения. Поскольку всего один человек из миллиона обладает таким же генетическим «отпечатком», то совпадение с образцом с места преступления рассматривается прокурорами и присяжными как неоспоримое доказательство вины. Этот факт даже использовался защитниками применения смертной казни, утверждавшими, что судебные ошибки теперь невозможны.

Однако какой полезной ни была бы ДНК-дактилоскопия, ее важность часто преувеличивают. Во-первых, необходимо учитывать «ошибку обвинителя». Если генетический профиль свойствен одному человеку из миллиона, то в Великобритании с населением 60 миллионов такой профиль возможен у 60 человек. И любой образец с места преступления потенциально имеет 60 потенциальных источников. В отсутствие других доказательств вины совпадение ДНК означает вероятность невиновности не один на миллион, а 59 из 60.

Другая проблема заключается в том, что генетические «отпечатки» лишь подтверждают, что подозреваемый был на месте преступления, а это косвенная улика, не означающая вину. Одно дело, если ДНК подозреваемого обнаружена в сперме, найденной на жертве изнасилования, и совсем иное, если ДНК нашли в ограбленном магазине. Если подозреваемый часто посещал магазин, то ДНК может находиться там

Кэри Муллис

Изобретатель полимеразной цепной реакции (ПЦР) по праву считается одним из наиболее колоритных нобелевских лауреатов. Он открыто рассказывает о своих экспериментах с ЛСД и в своей автобиографии «Танец без покровов в поле разума» описывает, как встретил в 1985 году говорящего светящегося енота. Муллис стал противоречивой

фигурой и по другим причинам: он поддержал ложную идею, что ВИЧ не вызывает СПИД, и защищал астрологию. Однако значимость его вклада в молекулярную биологию несомненна. Увеличение числа копий ДНК при помощи ПЦР значительно повысило точность генетической дактилоскопии и анализов на заболевания.

Анализ сверхмалых количеств ДНК

Загрязнение играет особенно важную роль в криминологическом методе анализа сверхмалых количеств ДНК, позволяющем найти совпадение генетических «отпечатков» на основе всего пяти клеток. Однако в данном случае очень сложно доказать, что ДНК принадлежит виновному, а не случайному прохожему.

Когда вы берете что-либо в руку, на предмете всегда остается несколько клеток, а вы забираете клетки, оставленные другими. Некоторые из этих клеток могут осыпаться на другие поверхности. Объекты, с которыми часто соприкасаются, например дверные ручки, могут перенести ДНК невинных людей на руки преступника и, следовательно, на место преступления.

При анализе крупных биологических образцов, тех же пятен спермы, это не проблема. Число клеток преступника будет гораздо выше, чем клеток других людей. Однако микрообразцы, состоящие всего из нескольких клеток, создают проблемы: сложно утверждать, что они не попали на место преступления случайно. В 2007 году эти опасения привели к провалу суда над Шоном Хоуи, обвиненным во взрыве машины в городе Ома в Северной Ирландии, унесшем жизни 29 человек.

по совершенно невинной причине. Также возможно загрязнение: ДНК невинного человека может оказаться на месте преступления потому, что он открыл ту же дверь, что и преступник, или пожал ему руку.

Генетическая дактилоскопия позволила поймать тысячи насильников и убийц, и нет сомнений в том, что она работает на пользу правосудия. Однако это лишь инструмент, не свободный от ошибок.

В сухом остатке
ДНК идентифицирует
личность

32 ГМ-растения

Сэр Дэвид Кинг, бывший главный ученый правительства Великобритании: «ГМ — это сложная технология, неоднородная технология. Каждый случай необходимо рассматривать отдельно»

Люди генетически модифицируют растения уже тысячи лет. Геномы всех сельскохозяйственных растений в мире, от риса до маниоки и яблок, значительно отличаются от геномов их диких родственников. Это результат человеческого вмешательства. Растения с более сладкими фруктами, крупными семенами или крепкими стеблями специально отбирались для выращивания и селективного скрещивания и дали нам одомашненные варианты, которыми мы питаемся сейчас. Сельское хозяйство всегда было противозастенственным занятием.

Как мы видели в главе 5, в 1920-х годах Герман Мёллер понял, что знание генетики можно использовать для управления этим процессом. Бомбардировка растений радиацией позволяет получить сотни мутаций. Часть из этих мутаций дает новые линии с полезными свойствами, некоторые из которых потенциально могли бы эволюционировать естественным путем.

В 1970-х появился еще более мощный инструмент — технология рекомбинантной ДНК, позволяющая вставлять в организмы новые гены. При разведении растений больше не полагались на стратегию «авось повезет», то есть на введение мутаций и отбор перспективных особей. Гены, отвечающие за желаемые признаки, можно напрямую вставить в растения при помощи бактериального вектора или «генной пушки», выстреливающей в геном новую ДНК на микроскопических частицах золота.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1927

Герман Мёллер предлагает идею генетической инженерии

1985

Производство первой ГМ-культуры, растения табака, несущего инсектицидный ген бактерии

Потенциал Первое ГМ-растение, полученное при помощи данной технологии, появилось в 1985 году — табак с геном *Bacillus thuringiensis* (Bt). Эта бактерия ядовита для многих насекомых и используется фермерами в качестве пестицида. Табак Bt сам производит этот пестицид, что позволило снизить количество распыляемых веществ для контроля насекомых. Для получения съедобных ГМ-растений понадобилось чуть больше времени — помидор «Флавр Савр», который лучше хранится, поступил в магазины США в 1994 году. Сходный продукт был запущен в Европе в 1996 году, и томатная паста, несшая пометку «генетически измененный продукт», хорошо продавалась.

Биотехнологические компании, например *Monsanto*, вскоре выпустили на рынок еще больше ГМ-растений. Первая волна состояла из Bt-вариантов хлопка и соевых бобов и устойчивых к гербицидам кукурузы и масличного рапса. Ученые начали обсуждать потенциал технологии для борьбы с нехваткой еды и недоеданием в развивающемся мире: можно создать ГМ-растения, устойчивые к соленым почвам или засухе или дающие больший урожай.

Одним из наиболее перспективных продуктов является золотой рис, разработанный в 2000 году немецким ученым Инго Потрикусом. Он содержит ген нарцисса и в результате способен синтезировать предшественника витамина А. Ежегодно из-за нехватки в рационе этого необходимого питательного вещества умирает до 2 миллионов человек и 500 000 слепнут. Поскольку многие из них живут в странах, где рис — основной продукт питания, технология позволяет быстро улучшить здоровье.

Ответная реакция ГМ-растения полюбили фермеры по всему миру. Более 100 миллионов гектаров засеяно ГМ-культурами, в основном в Северной и Южной Америке, но все больше засеивается в Китае, Индии и Южной Африке. Более половины мировой сои является генетически модифицированной, и, по оценкам, в США примерно 75 % бакалейных товаров содержат ГМ-материалы.

Исключением является Европа. Американские покупатели приняли технологию спокойно, а вот в Европе все пошло не так. В середине 1990-х, несмотря на заверения правительства в отсутствии риска, несколько десятков британцев, съев зараженную коровьем бешенством говядину, заболели

конец 1990-х

Начало негативного отношения к ГМ-растениям в Европе

2003

Правительство Великобритании объявляет об отсутствии проблем с безопасностью еды и призывает к рассмотрению каждого случая в отдельности. Исследования трех устойчивых к гербицидам культур показывают потенциальный вред для биоразнообразия

2008

В 23 странах мира засеяно 114 миллионов гектаров ГМ-растений. В Великобритании ГМ-растения не выращиваются вовсе

новой формой болезни Крейтцфельда-Якоба, смертельным заболеванием мозга. Это привело к кризису доверия в отношении продуктов, и главной жертвой стали ГМ-растения.

Несмотря на отсутствие каких-либо данных об опасности генетической инженерии, такие группы, как «Гринпис», разожгли общественное недовольство в отношении «франкен-продуктов». Ученых обвинили во вмешательстве в природу: дескать, аналогично тому, как скормливание трупов животных коровам привело к болезни Крейтцфельда-Якоба, так и действия ученых могут повлечь непредсказуемые последствия для человеческого здоровья.

Беспокоило людей и воздействие на окружающую среду. В теории устойчивые к гербицидам линии должны способствовать биоразнообразию за счет снижения необходимости в химических распылителях, но многие «зеленые» активисты боятся, что произойдет обратное. Если фермеры знают, что могут неограниченно поливать сорняк, то что им мешает использовать больше яда?

Дальнейшие страхи были связаны с исследованием, в котором авторы предположили, что токсин *Bt*, производимый ГМ-растениями, может убивать нецелевых насекомых,

например бабочек-монархов. Органические фермеры начали жаловаться, что ГМ-пыльца загрязнит их поля. Анти-ГМ активисты стали уничтожать пробные посевы, и общественные настроения совсем испортились. Супермаркеты сняли ГМ-продукты со своих полок. Несмотря на отсутствие официального запрета, сейчас в Великобритании не выращивается ни одного ГМ-растения, а в ЕС для коммерческого культивирования разрешено лишь одно*.

* В России с 2015 года запрещено выращивание и разведение ГМ-организмов, за исключением случаев, когда они используются для экспертиз и научно-исследовательских работ.

Убивают ли ГМ-растения бабочек?

В 1999 году Корнелльский университет провел исследование, выявившее, что ГМ-растения могут угрожать самым знаменитым насекомым Америки — бабочкам-монархам. Бабочки питались пыльцой кукурузы *Bt* в лаборатории, и 44% из них погибли в течение четырех дней. Ученые заявили, что это неоспоримое доказательство экологического вреда генетической инженерии.

Однако угроза была преувеличена. *Bt* ядовит для монархов, но в природе они питаются молочаем, а не кукурузой, и полевые исследования показали, что до молочая доходит пренебрежимо малое количество пыльцы *Bt*. Хотя в Северной Америке культурами *Bt* засажены сотни тысяч гектаров, монархи продолжают жить-поживать.

Все случаи разные Некоторые из сомнений более обоснованны, чем другие. Небезопасность еды, скорее всего, ерунда: миллионы американцев более десятилетия регулярно едят ГМ-продукты без каких-либо негативных последствий. Те несколько исследований, в которых были показаны проблемы с ГМ-растениями, не отвечали научным стандартам. Однако вопросы, связанные с окружающей средой, имеют под собой некоторые основания: британские полевые исследования, которые удалось завершить без вмешательства активистов, показали, что устойчивые к гербицидам культуры могут снизить биоразнообразие при использовании определенных протоколов распыления.

Это показывает бессмысленность рассмотрения проблемы ГМ-растений в целом. То, что растение генетически модифицировано, ничего не говорит о его опасности для здоровья или воздействии на окружающую среду. Важно то, какие гены встроены в него и как фермер ведет хозяйство. При правильном использовании некоторые трансгенные культуры могут улучшить экологию, дать больший урожай или содержать больше полезных веществ. Другие могут быть опасными для окружающей среды и здоровья. Технология обладает огромным потенциалом, но она не является панацеей от всех проблем. Каждый случай нужно рассматривать в отдельности.

Безопасность еды

Самый громкий скандал, связанный с безопасностью ГМ-продуктов, разгорелся в 1998 году, когда Арпад Пустай из Института Роуэтта сообщил, что картофель, модифицированный пестицидом лектин, ядовит для крыс. Работа широко освещалась, однако Британское Королевское общество указало на значительные ошибки в исследовании, например отсутствие подходящей контрольной группы. Данные Пустая считаются недостоверными.

Другой скандал связан с добавлением гена бразильского ореха в сою, что привело к переносу аллергена ореха. Однако проблему выявили до выхода продукта на рынок. Хотя это ГМ-растение могло нанести вред, данный случай демонстрирует важность тщательного тестирования и мало что говорит о технологии в целом.

В сухом остатке

Все ГМ-растения разные

33 ГМ-животные

Горан Ханссон, член Нобелевского комитета 2007 года:

«Сложно представить современные медицинские исследования без использования направленного воздействия на гены. Способность создавать у мышей предсказуемые мутации генов дала нам важные знания о развитии, иммунологии, нейробиологии, физиологии и метаболизме»

Имена «бесстрашная мышь», «онко-мышь», «могучая мышь» и «беспокойная мышь» звучат как мышиный эквивалент черепахек-ниндзя. На самом деле это генетически модифицированные животные, перевернувшие наш подход к исследованию заболеваний.

С момента, когда в 1974-м Рудольф Джениш из Массачусетского технологического института ввел инородную ДНК в эмбрион мыши, были получены миллионы ГМ-грызунов. Они помогли разработать новые методы лечения множества болезней, например раков груди и простаты, и они сыграют центральную роль в появлении нового поколения лекарств и вакцин.

Генетическая инженерия также может превратить животное в биологический завод — для производства лекарств и прочих полезных веществ. В будущем проблему органов для трансплантации удастся решить, меняя почки и сердца свиней так, чтобы их можно было пересаживать людям. Кроме того, мясо можно сделать более питательным или, например, победить малярию.

О ГМ-мышях и людях Абсолютное большинство живущих ныне ГМ-животных — грызуны, а большинство из них — мыши. В Великобритании, где опыты на животных регистрируются в рамках программы социальной защиты, треть из ежегодных 3,1 миллиона

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1974

Рудольф Джениш (р. 1942) создает первую ГМ-мышь

1988

Создание гарвардской онко-мыши, трансгенной модели для исследования рака

экспериментов ставится на ГМ-мышях. Одним трансгенным животным, как, например, онко-мышь, созданной в 1988 году, гены добавляют путем заражения эмбриона вирусом. Онко-мышь несет вирус, делающий ее восприимчивой к раку. Другим животным производят «нокаут» генов — гены инактивируют, чтобы узнать их функцию.

Первую нокаутную мышь создали в 1989 году Мартин Эванс, Марио Каппечи и Оливер Смитис, получившие Нобелевскую премию по медицине. Эванс открыл эмбриональные стволовые клетки (о которых подробнее в главе 35), которые можно использовать для введения в мышинные эмбрионы генетически модифицированных тканей. Каппечи и Смитис независимо друг от друга разработали метод использования рекомбинации (процесса обмена ДНК хромосомами) для выключения конкретных генов.

После объединения методов удалось получить мышей без любого конкретного гена (можно нокаутировать любой ген, но часто это приводит к гибели). У первых нокаутных животных отсутствовал ген HPRT, который у людей вызывает редкое заболевание — синдром Леша-Найхана. Вскоре появились живые модели для муковисцидоза, рака и других заболеваний человека.

ГМ-комары

Малярия, передаваемая людям комарами, каждый год уносит 2,7 миллиона жизней, преимущественно в Африке. Команда из Университета Джона Хопкинса намерена победить эту болезнь при помощи генетической инженерии. Они создали ГМ-комара, имеющего белок, благодаря которому комар невосприимчив к малярийным паразитам.

Малярия делает зараженных комаров бесплодными, поэтому у ГМ-комара будет преимущество. А значит, со временем устойчивые насекомые заменят своих естественных родственников и остановят распространение паразита. Однако этому подходу противятся экологические активисты, возражая против замены комара натурального на комара генетически модифицированного. Пока ни один комар не был выпущен на волю*.

* Компания Oxitec вывела самцов комаров, несущих мутацию, смертельную для их потомства. В 2014 году такие комары были выпущены в природу в Бразилии для борьбы с распространением лихорадки денге. Они скрещивались с зараженными комарами, но потомство гибло, и в результате число комаров, переносящих заболевание, снизилось на 95%.

1989

Работа Мартина Эванса (р. 1941), Марио Каппечи (р. 1937) и Оливера Смитиса (р. 1925) приводит к созданию первой нокаутной мыши

2000

Создание коз-пауков, дающих с молоком паутину

2006

«Атрин» — первый одобренный для выпуска на рынок «фарминговый» препарат

Генетики, желающие определить функцию гена, теперь могут выключить его в мыши и смотреть, что будет дальше. При нокауте гена белка миостатина получаются «могучие мыши» — с ненормально большими мышцами. Другие мыши становятся «бесстрашными» и ластятся к кошкам. Ученые теперь могут заказать готовую мышиную модель человеческого заболевания и исследовать его развитие или влияние на него лекарств. «Беспокойная мышь», например, страдает неврозами. Существуют мыши, восприимчивые к болезни Альцгеймера, сердечно-сосудистым заболеваниям и болезни Паркинсона.

Животная фарма Паутина — одно из самых прочных волокон на планете, ее прочность на растяжение в пять раз превышает прочность стали. Это свойство делает ее крайне привлекательной для промышленности: ее можно использовать в кабелях, шовном материале, искусственных связках и даже пуленепробиваемых жилетах. Но у паутины есть один большой недостаток: пауки производят ее слишком мало, а кроме того, они территориальные хищники, которых невозможно разводить. Генетическая инженерия дала оригинальное решение, названное фармингом. Канадская компания *Nexia* ввела два паучьих гена в коз, и те стали производить белки паутины вместе с молоком. Эти белки можно выделить в большом количестве и вплести в волокна.

Сходный подход используется американской компанией *GTC Biotherapeutics*, которая добавила козам человеческие гены и теперь получает из молока фактор свертывания крови. В 2006 году изготавливаемое таким методом лекарство «Атрин» стало первым фарминговым препаратом, одобренным для человека.

Генетически модифицированные животные — жестокость?

Сам процесс генетической инженерии никак не угрожает благополучию животных, но добавленные или нокаутированные гены могут приводить к различным эффектам. Нет причин считать, что «фарминговые» ГМ-животные чем-либо отличаются от своих традиционных родственников: у коз-пауков и омега-3-свиней не наблюдалось никаких проблем. Однако многие

лабораторные ГМ-животные, в первую очередь мыши, создаются с целью моделирования человеческих заболеваний, поэтому страданий им не избежать. На других животных тестируют новые лекарства или хирургические методы. В Британии две трети ГМ-мышей используются для отбора клеток или поддержания колоний и никогда не подвергаются экспериментам.

Пока в США и Великобритании не одобрили ни одного получаемого от ГМ-животных продукта, но уже близки к этому. Например, ученые из Гарварда добавили ген круглого червя *Caenorhabditis elegans* свиньям, чтобы те производили жирные кислоты омега-3. Обогащенный этими веществами рацион улучшает работу мозга и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, но в природе эти кислоты встречаются только у лососевых рыб. Поросят, чей бекон стал полезной и здоровой пищей, так и называли — Лосось, Тунец и Форель. Нет никаких указаний на то, что ГМ-мясо, молоко или яйца вредят здоровью, но примут ли их покупатели, неизвестно.

Другое интересное применение генетической инженерии — создание в будущем свиней с «очеловеченными» органами, которые иммунная система человека не отторгнет при трансплантации. Каждый год тысячи людей умирают в ожидании новой почки, сердца или печени, а свиные органы идеально подходят по размеру. ГМ-животные могут разом решить проблему дефицита.

Однако такая «ксенотрансплантация» может столкнуться еще с одним аспектом генетики. Геном свиней усыпан ДНК вирусов, вписавшихся в генетический код миллионы лет назад. Если свиньям их эндогенные вирусы никак не вредят, то некоторые из них в пробирке заражают человеческие клетки. Пока невозможно предсказать, что произойдет с людьми, которым пересадили свиные органы. Однако генетика может решить и эту проблему: ученые определили рецепторы, через которые эти вирусы проникают в клетки, и, возможно, удастся их выключить.

**В сухом остатке
ГМ-животные
спасают человека**

34 Эво-дево

Шон Кэррол, Калифорнийский технологический институт: «Все сложные животные — мухи, мухоловки, бабочки, зебры и люди — несут одинаковый “набор инструментов”, или “основные гены”, управляющие формированием и структурированием их тел»

В микроскопе ранние зародыши всех млекопитающих настолько схожи, что их невозможно различить. Даже опытный глаз не определит, вырастет комочек клеток в мышь, корову или человека. Все зародыши формируются в результате слияния сперматозоида и яйцеклетки, несущих по половине генома, и в первые несколько дней жизни в утробе развитие протекает одинаково.

С эволюционной точки зрения это неудивительно. Люди и мыши разошлись всего 75 миллионов лет назад, и вполне логично, что наше раннее эмбриональное развитие похоже. Однако люди и плодовые мушки более дальние родственники. Мы позвоночные, они нет, и наш последний общий предок — по-видимому, что-то вроде «круглового плоского червя» — не существует уже 500 миллионов лет.

Однако новая наука — эволюционная биология развития, или, кратко, эво-дево (от английского названия науки), показала, что на генетическом уровне люди и мушки удивительно похожи. Несмотря на многочисленные физиологические различия, многие гены, строящие наши тела, не просто схожи, но идентичны. Одни и те же участки ДНК определяют положение мушиных фасеточных глаз и человеческих простых, расставляют части тела в правильном порядке. Это универсальные программы, работающие как в системе *Drosophila melanogaster*, так и в оболочке *Homo sapiens*.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1859

Дарвин публикует
«О происхождении видов»

1865

Мендель открывает
законы наследования

Генетический инструментарий развития Эво-дево — это сплав генетики и эмбриологии, изучающий родственные отношения между различными организмами и исследующий то, как ДНК заставляет виды развиваться специфическим образом. Это наука о том, как генотип определяет фенотип.

Первые открытия новой науки пришлось на ранние 1980-е, когда два немецких исследователя, Кристиана Нюсляйн-Фольхард и Эрик Вишаус, с помощью химических веществ провоцировали случайные мутаций у мушек, которых затем скрещивали и наблюдали развитие потомства — от зародышей до взрослых насекомых. Когда мутация приводила к интересному результату, например формированию дополнительного набора крыльев или ног на голове, ученые отслеживали ген, за это отвечающий. Им удалось определить функции десятков генов и моменты времени, когда гены велят зародышу развиваться определенным образом.

Как назвать ген?

Сейчас есть широкий набор правил для названия генов, однако раньше ученым удавалось безнаказанно называть гены как им хотелось. В результате у генетики довольно прищудливый словарный запас. Например, один из первых идентифицированных генов инструментария развития называется «ежик» (*hedgehog*), потому что личинки мушек, у которых нет этого гена, короткие и волосатые и слегка напоминают колючего зверька. У млекопитающих сходный ген назвали «ежик Соник» (*Sonic hedgehog*) в честь персонажа компьютерной игры, а у рыб — «Ухти-Тухти» (*Tiggywinkle*) в честь ежики-прачки из книжки Беатрис Поттер.

У плодовых мушек есть мутация «Клеопатра», потому что она смертельна в сочетании с геном «гадюка» (*asp*). Другая мутация называется «Кен и Барби»: у несущих ее мушек, как у кукол, нет наружных половых органов. Многие ключевые гены, открытые Нюсляйн-Фольхард и Вишаусом, сохранили свои немецкие имена — *kruppel* («инвалид») и *gurken* («огурец»). Но иногда и самые творческие умы встают в тупик. Название гена *ring* («кольцо») никак не связано с функцией или формой, это просто аббревиатура фразы *really interesting new gene* — «очень интересный новый ген».

начало XX века

Формулировка синтетической теории эволюции

1980-е

Открытие Нох-генов, управляющих формированием частей тела

2001

Проект «Геном человека» показывает, что всего 2% генома содержат кодирующие белки гены

Оказалось, что структурой раннего зародыша управляют всего 15 генов. К ним относятся кластеры, расположенные на одной хромосоме, именуемые Нох-гены (Нох — это сокращение от «гомеобокса», участка ДНК из 180 пар оснований, одинакового для всех этих генов). Они определяют форму раннего зародыша мухи, его перед и зад, сегменты и бока, и на хромосоме они лежат в том порядке, в каком они формируют тело от головы до брюшка. Нох-гены велят голове отрастить усики, груди — ноги и крылья. Их мутация приводит к рождению чудовищ, например мушек с ногами на том месте, где должны быть усики.

Хотя у мышей (и людей) больше Нох-генов, чем у мушек, они выполняют те же функции и распределяют части тела в том же порядке, в каком они расположены на хромосоме. Это ключевые элементы «генетического инструментария развития», благодаря которому зародыши обретают форму. Эти гены настолько похожи у видов, разделенных сотнями миллионов лет эволюции, что их даже можно пересаживать от одного животного другому без потери функции. Можно нокаутировать Нох-ген мушки, заменить его тем же геном мыши, и никто не заметит подмены. Человеческие Нох-гены работают так же.

Нох-гены — базовые инструменты формирования тела. Было идентифицировано множество других генов, выполняющих в разных видах одни и те же функции. Например, без гена *eyeless* («безглазость») мушки рождаются без глаз. Если его нокаутировать и заменить мышинным аналогом, у мушки вырастут нормальные глаза. Это особенно удивительно, потому что у насекомых глаза фасеточные, или сложные, а у млекопитающих простые. Ген приказывает: «вырасти глаз, который должен находиться здесь», а другие гены выполняют это задание в соответствии с видом животного.

Генетические переключатели Раз форма очень разных видов с совершенно непохожими телами управляется небольшим фундаментальным набором генов, то напрашивается вопрос: если у людей, мышей и мушек эти гены одинаковы, то почему у нас нет крыльев, усиков и сегментов или вибрисс и хвоста?

Ответ, по-видимому, содержится в «генетических переключателях», включающих и выключающих гены. Некоторые из них представляют собой белки, известные как факторы транскрипции: они связываются с окружающими гены последовательностями ДНК — промоторами и энхансерами — и усиливают или ослабляют активность генов. Другие контролируются 98 % генома, не участвующими в синтезе белков, — бессмысленными последовательностями, известными как мусорная ДНК. Все эти механизмы требуются, чтобы в нужный момент гены работали или молчали.

«Мы тогда этого не знали, но мы открыли, что все в жизни удивительно похоже и гены, работающие в мушках, работают и в людях»

Эрик Вишаус

Нох-гены и другие инструменты создают в клетках, в зависимости от того, где они расположены, сети переключателей. Эти сети определяют, какие гены работают, а какие спят. Клетки печени, поджелудочной железы и дофаминовых нейронов несут один и тот же пакет программ. Однако в каждом типе клеток выполняются только нужные программы из этого пакета.

Такие изменяющиеся профили работы генов также объясняют, как гены могут приводить в разных организмах к различным результатам. На разнообразие видов значительно влияет специфическое использование генов.

Это помогает понять, почему такого небольшого числа человеческих генов — примерно 21 500, как показала последовательность нашего генома, — достаточно для создания сложного организма. Удивительная сложность человека только частично является результатом работы генов, создающих уникальные для нашего вида белки. Эво-дево показывает, что сложная система переключателей, дирижирующая генетическим оркестром, не менее, а может и более, важна.

В сухом остатке
Гены несут «инструкции»
для возведения клеток и тел

35 Стволовые клетки

Кристофер Рив (1952–2004), парализованный актер и защитник исследований стволовых клеток: «Эмбриональные стволовые клетки — это, по сути, набор для самовосстановления человека»

В древней гэльской легенде Тир на Ног — это земля вечной молодости, где нет болезней, старости и смерти. Ян Чалмерс из Эдинбургского университета, шотландец, гордящийся своими гэльскими корнями, вспомнил этот миф в 2003 году, когда открыл один удивительный ген.

Этот ген включается только в клетках ранних зародышей и отвечает за их способность неограниченно воспроизводиться, как будто они вечно молодые, и развиваться в 220 и более типов клеток взрослого организма. Чалмерс назвал его *Nanog* (Наног), и это один из генов, определяющих уникальные свойства эмбриональных стволовых (ЭС) клеток.

ЭС-клетки — управляющие клетки организма, сырой материал, из которого формируются кости, мозг, печень и легкие. Они есть только в ранних зародышах, в которых клеткам только предстоит дифференцироваться в специализированные ткани взрослого организма. Поскольку ЭС-клетки «плюрипотентные», то есть способны развиться в любую ткань, они обладают огромным медицинским потенциалом. Они могут заменить поврежденные или больные клетки у людей, страдающих диабетом, болезнью Паркинсона или параличом. Но стволовые клетки также являются предметом жарких дискуссий. Поскольку их необходимо выделять из зародышей, некоторые религиозные группы считают это аморальным.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1981

Мартин Эванс выделяет эмбриональные стволовые клетки мыши

1998

Джеймс Томпсон (р. 1958) выделяет человеческие ЭС-клетки

Спор о стволовых клетках ЭС-клетки впервые выделила из мышей кембриджская команда Мартина Эванса — в 1981-м. Почти два десятилетия спустя, в 1998-м, группа Джеймса Томпсона из университета Висконсина изолировала человеческие ЭС-клетки, дав надежду на то, что их универсальность позволит лечить болезни. Если из ЭС-клеток вырастить дофаминовые нейроны, разрушающиеся при болезни Паркинсона, их можно трансплантировать больным. При диабете их можно использовать для получения новых бета-клеток, синтезирующих инсулин.

Изучение ЭС-клеток обычно полагалось на эмбрионы, оставшиеся после экстракорпорального оплодотворения, хотя иногда зародыши создавали специально для исследований. Такие эксперименты показали, как клетки можно выращивать в самовоспроизводящихся колониях, или линиях, на подложке мышиных клеток, дающих необходимые питательные вещества (хотя данный метод устарел). Ученые исследуют, какие генетические и химические сигналы делают ЭС-клетки плюрипотентными, и затем велят им развиваться в определенную ткань.

Взрослые стволовые клетки

Стволовые клетки есть не только в зародышах. Некоторые типы стволовых клеток встречаются у детей и взрослых и служат запасом для пополнения числа клеток или восстановления органов. В частности, костный мозг и кровь пуповины содержат особенно много стволовых клеток.

Поскольку для них не требуется уничтожения зародышей, исследования и лечение с использованием взрослых стволовых клеток не имеют противников. Они уже используются при трансплантации костного мозга. Другие терапии вступили в стадию клинических исследований. Однако взрослые стволовые клетки не настолько универсальны, как ЭС, поскольку они уже начали развиваться в специализированную ткань. Поэтому их нельзя использовать для лечения некоторых болезней. Большинство ученых считают, что эта ветвь медицинских исследований должна развиваться параллельно исследованиям ЭС-клеток, а не вместо них.

2006

Синья Яманака (р. 1947) создает мышиные индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

2007

Яманака и Томпсон создают человеческие индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

* В России не существует законов, управляющих использованием и исследованием ЭС-клеток. Фактически их использование разрешено для любых целей.

** В 2012 году апелляционный суд США признал законность государственного финансирования исследований ЭС-клеток, и оно было восстановлено.

*** Первые клинические исследования были проведены на людях с повреждениями спинного мозга и не дали положительных результатов. Вторые клинические исследования людей с макулодистрофией показали улучшение зрения у 10 из 18 пациентов и остановку развития заболевания у 17 из 18 пациентов. В 2014 году были начаты исследования применения ЭС-клеток для лечения диабета 1-го типа.

**** В 2013 году на животных было показано, что ИПСК можно использовать для восстановления тканей после травмы и для восстановления печени. В 2014-м из ИПСК были получены эритроциты группы крови 0, которые можно переливать любому человеку. Также в 2014-м было одобрено проведение первого клинического исследования применения ИПСК для лечения макулодистрофии у людей.

Против этих работ выступают люди, считающие неправильным разрабатывать зародыши по любой причине, включая разработку лечения смертельных заболеваний. Большинство, хотя не все, противники ЭС-клеток обосновывают свое мнение религиозными убеждениями и также выступают против абортов. Однако страны совершенно по-разному решают вопрос стволовых клеток. Великобритания, Китай, Япония, Индия и Сингапур с энтузиазмом поддерживают эту область науки, разрешив исследование ЭС-клеток и обеспечив государственное финансирование. Другие, например Германия и Италия, частично или полностью запретили работу с ЭС-клетками*.

В США, научной суперсиле, управляемой влиятельными религиозными консерваторами, этот вопрос вызвал особенно жесткую полемику. В 2001 году президент Буш объявил, что федеральные средства могут использоваться для изучения только уже существующих линий ЭС-клеток, но такой компромисс никого не удовлетворил. Защитники прав зародышей до сих пор считают любые исследования аморальными. Для ученых и пациентов правила слишком жесткие, к тому же существующие линии были выращены из мышиных клеток и не подходят для трансплантации. В нескольких штатах, например Калифорнии, были организованы специальные фонды для изучения ЭС-клеток, и частные компании продолжают инвестировать в исследования**.

Путь к лечению На момент написания книги ЭС-клетки еще ни разу не использовались для лечения, но американская компания *Genon* собиралась начать клинические исследования***. В лаборатории из клеток были выращены различные типы тканей, которые с успехом использовались для лечения болезни Паркинсона, мышечной дистрофии и паралича у животных. Генетические открытия также позволили ученым путем перепрограммирования взрослой ткани создать новый тип плюрипотентной стволовой клетки, которая может разрешить некоторые этические вопросы.

Помимо *Nanog* были идентифицированы другие гены, работающие в ЭС-клетках в определенном порядке. К ним относятся гены *Oct-4*, *LIN28* и три гена семейства — *Sox*, *Myc* и *Klf*. Генетическая модификация взрослой ткани, включающая эти гены, позволяет обратить время вспять для клеток кожи, которые приобретают плюрипотентность эмбриональных клеток. Впервые это удалось сделать в университете Киото японской группе Синъя Яманаки в 2006 году с клетками мышей. В 2007 году Яманака и Томпсон повторили успех на клетках человека. Такие индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) использовали для лечения серповидноклеточной анемии у мышей****.

Стволовые клетки и рак

Одно из следствий способности стволовых клеток неограниченно делиться и дифференцироваться в любой тип ткани — развитие гротескных раков тера-том (этот термин состоит из греческих слов «чудовище» и «опухоль»). Тератомы обычно развиваются у зародышей, но диагностируются позднее и могут содержать зубы, волосы, кости и даже сложные органы, например глаза или

руки. Одним из методов проверки плюрипотентности ЭС-клеток является их введение мышам для формирования тератом. Перед использованием ЭС-клеток для лечения необходимо разобраться с их раковым потенциалом. Многие другие раки, например острый лимфобластный лейкоз, также вызываются стволовыми клетками, позволяющими опухолям расти и распространяться.

ИПСК потенциально обладают несколькими преимуществами относительно стандартных ЭС-клеток. Для их получения не требуются человеческие яйцеклетки или зародыши, которых всегда не хватает. Поскольку их можно выращивать из клеток самого пациента, они будут генетически идентичны и не будут отторгаться иммунной системой. Также их можно создавать без разрушения человеческих зародышей.

Однако эти преимущества не делают исследование ЭС-клеток устаревшим. Во-первых, методы, используемые для создания ИПСК, слишком опасны для лечения. Генетическая модификация производится при помощи вируса, способного приводить к раку. Более того, один из генов, участвующих в процессе, *c-Myc*, также потенциально является онкогеном. Во-вторых, эти клетки только частично решают этические вопросы. Как отметили Яманака и Томпсон, они не существовали бы, если бы ученым не было позволено изучать генетику ЭС-клеток.

Исследование ИПСК находится в стадии младенчества, и пока непонятно, будут ли они вести себя так же, как ЭС-клетки. Ученые считают необходимым изучать работу обоих типов клеток параллельно. Разные типы могут подходить для лечения разных заболеваний. Пока рано утверждать что-либо с уверенностью.

В сухом остатке
Гены создают
управляющие клетки

36 Клонирование

Иэн Уилмут: «Потенциал клонирования для облегчения страданий... настолько велик уже в недалеком будущем, что я считаю аморальным не клонировать человеческие эмбрионы для этих целей»

Долли, самая известная овца в мире, родилась в шотландской лаборатории 5 июля 1996 года. Ее сотворили Кит Кэмпбелл и Иэн Уилмут из Рослинского института в Эдинбурге, и она стала первым млекопитающим, клонированным из взрослой клетки. Долли — генетическая копия живой овцы. Поскольку клонированная ДНК была выделена из молочной железы, ученые назвали ее в честь пышногрудой кантри-певицы Долли Партон.

Лягушек и рыб начали клонировать за несколько десятилетий до рождения Долли, и в 1980-х советские ученые клонировали мышь Машу путем переноса ядра эмбриональной стволовой (ЭС) клетки в пустую яйцеклетку. Однако попытки создания зародыша млекопитающего при помощи взрослой ДНК проваливались. У млекопитающих определенные гены, необходимые для эмбрионального развития, выключаются во взрослых соматических клетках в результате процесса метилирования. Казалось, что из-за этого клонирование невозможно.

Однако Кэмпбелл и Уилмут доказали обратное. Они взяли ядро из соматической (взрослой) клетки овцы и поместили его в яйцеклетку, из которой ядро было удалено. При помощи электрической стимуляции они заставили ее делиться. Каким-то образом, и точные причины до сих пор непонятны, данный метод позволяет перепрограммировать ядро и отменить метилирование, и клонированный зародыш начинает расти. Ядерная ДНК Долли полностью совпадала с ДНК донорной

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1952

Первая клонированная лягушка

1986

Клонирование мыши при помощи ядра эмбриональной стволовой клетки

соматической клетки. Только ДНК в митохондриях была предоставлена овцой, у которой забрали яйцеклетку.

Данный метод, носящий название переноса ядра соматической клетки (ПЯСК), неэффективен: российским ученым понадобилось 277 попыток для создания Долли. Но, показав, что он может сработать, они открыли неограниченные возможности. Призовой скот можно клонировать в сельскохозяйственных программах скрещивания. А если ПЯСК работает в человеческих клетках, то ему можно найти медицинское применение.

Терапевтическое клонирование ЭС-клетки могут развиваться в любую ткань и заменить больные или поврежденные клетки. Метод ПЯСК показал, что вкупе с «терапевтическим клонированием» они еще полезнее для медицины. Если вырастить стволовые клетки из зародыша, клонированного из пациента, то они станут нести нужный генетический код. Их можно будет пересаживать, не опасаясь отторжения.

Данный метод позволит создавать модели заболеваний. ДНК пациентов с такими заболеваниями, как, например, болезнь двигательного нейрона, можно использовать для клонирования ЭС-клеток, содержащих генетические дефекты, определяющие болезнь. Эти клетки можно изучать и испытывать на них новые лекарства.

Клонированная еда

Клонирование важно не только для медицины — свои первые плоды оно, скорее всего, даст в животноводстве. Методом ПЯСК можно копировать призового скота, дающего повышенный выход молока или мяса, и сохранять ценные генетические профили. Самих клонов не будут использовать в пищу, они слишком дорогие, но из них получатся ценные производители.

Агентства по безопасности продуктов питания США и ЕС заключили, что не существует научных данных, указывающих на то, что еда из клонированных животных или их потомства опасна для людей. Основное возражение связано с самими животными — клонирование до сих пор не очень эффективно, и многие клоны несут врожденные дефекты. Но можно не сомневаться, что молоко и мясо клонированных животных скоро окажутся у нас на столах.

1996

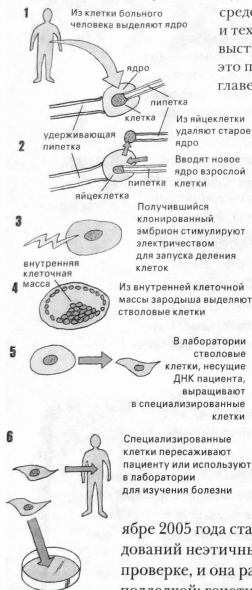
Иэн Уилмут (р. 1944) и Кит Кампбелл (1952–2012) создают овечку Долли

2004

У Сок Хван (р. 1953) объявляет о создании первого клонированного человеческого эмбриона

2005

Исследования Хвана объявляют фальсификацией, но британская команда успешно клонирует человеческий зародыш

Терапевтическое клонирование

Однако сначала нужно клонировать человеческие эмбрионы посредством ПЯСК, и вот тут возникают две преграды — этическая и техническая. Даже те, кто одобряет исследования ЭС-клеток, выступают против терапевтического клонирования, поскольку это прямой путь к клонированию человека (о чем в следующей главе). И, что более важно, хотя метод ПЯСК использовали для клонирования мышей, свиней, рогатого скота и кошек, в случае приматов все оказалось намного сложнее.

Дело Хвана Страны, разрешившие исследования ЭС-клеток, пришли к выводу, что медицинский потенциал терапевтического клонирования перевешивает риски. Как результат, в этих странах можно использовать ПЯСК, но не в репродуктивных целях. В феврале 2004 года ученые из Южной Кореи заявили о том, что они преодолели технические проблемы метода.

В журнале *Science* появилась статья, в которой У Сок Хван с коллегами описал создание первого в мире клонированного человеческого эмбриона и выделение ЭС-клеток. В мае Хван объявил о еще более впечатляющем достижении — создании 11 клонированных линий ЭС-клеток, каждая из которых генетически копировала разных людей. Не менее важным было заявление о том, что они отладили метод ПЯСК и теперь для создания колонии клонированных клеток требуется не более 20 яйцеклеток. При таких показателях метод можно использовать в медицине.

Это звучало слишком хорошо, чтобы быть правдой. В ноябре 2005 года стало известно, что Хван добыл яйцеклетки для своих исследований неэтичным способом. Его работу подвергли скрупулезной научной проверке, и она развалилась. Клонированные стволовые клетки оказались подделкой: генетические анализы показали, что они вовсе не были клонированными. Из всех заявлений только новость о создании Снаппи, первой клонированной собаки, оказалась правдой. Работа Хвана была научной фальсификацией.

Человеческие зародыши можно клонировать, пусть Хвану это и не удалось. В 2005-м это проделали ученые из университета Ньюкасла и две американские компании. Им пока не удалось получить клонированные стволовые клетки, но они смогли выделить их из клонированных зародышей обезьян. Так что цель вполне достижима.

После дела Хвана терапевтическое клонирование потеряло часть своей прелесть. Человеческих яйцеклеток, необходимых для процесса, всегда будет не хватать, поскольку их donorство сопряжено с рисками. Так что даже если появится способ клонировать клетки

Метод ПЯСК требует огромного количества времени и денег для создания уникальных клонированных клеток, поэтому маловероятно, что он станет практичным, распространенным решением

Рут Фейден, исследователь в области стволовых клеток

пациентов, это будет очень дорого. Поэтому ученые ищут альтернативы. Для терапии более полезными могут оказаться плюрипотентные стволовые клетки, которые возникают при перепрограммировании взрослых тканей. Также можно создать банки обычных стволовых клеток, из которых отбирать подходящие совпадения для пациентов.

В исследованиях метод ПЯСК используют для переноса человеческих ядер в пустые животные яйцеклетки. В результате получаются «цитоплазматические гибриды», несущие 99,9% человеческого генетического материала. Такие клетки нельзя использовать для терапии, но они дают хорошие модели заболеваний, и британские и китайские ученые уже работают в этом направлении. Метод ПЯСК, создавший Долли, возможно, не пригодится в клонировании клеток для пересадки, но это очень ценный медицинский инструмент.

Парк юрского периода

В фильме 1993 года «Парк юрского периода» динозавров воскресили путем клонирования. Киноученые использовали ДНК комаров, питавшихся кровью динозавров и сохранившихся в янтаре. Это увлекательный посыл для научной фантастики, но ученые полагают, что в реальности такой процесс невозможен. ДНК, хранившаяся десятки миллионов лет, не подойдет для клонирования. Кроме того, у динозавров нет уцелевших близких родичей, которые могли бы поделиться яйцеклетками. Однако для воскрешения животных, вымерших не так давно, клонирование использовать реально. В Австралии запущен проект по клонированию тасманийского тигра на основе ДНК последнего животного, погибшего в 1936 году. Возможно, удастся воссоздать даже мамонта: в сибирской вечной мерзлоте нашли образец с достаточно сохранившейся ДНК. А слон может стать донором яйцеклетки и суррогатной матерью.

В сухом остатке
Клоны — это
генетические копии

37 Клонирование человека

Лорд Мей, президент Королевского научного общества: «Мало кто может поспорить с тем, что применение такой небезопасной методики к человеку будет безответственным шагом. Важно, чтобы все страны ввели эффективные законы, сдерживающие недобросовестных деятелей»

Период между Рождеством и Новым годом обычно спокойное время для СМИ. Но в 2002-м малоизвестный культ с научно-фантастическим уклоном взорвал сонную неделю. Рейлианцы, члены секты, основанной французским спортивным журналистом, верят, что людей сотворили инопланетяне. 27 декабря они объявили о рождении девочки по имени Ева — первого клонированного человека.

Эта своевременная история о непорочном зачатии попала в заголовки газет всего мира, хотя эксперты сразу увидели обман. В то время даже авторитетные исследователи не могли клонировать человеческий эмбрион, и уж тем более добиться рождения ребенка. Рейлианцы не предъявили никаких доказательств существования Евы, поскольку никогда и никого не клонировали. Но секта запустила кампанию, предлагая семьям клонировать умерших детей — всего за 200 000 долларов США. История оказалась циничным рекламным трюком.

Но у нее имелось последствие — усилившиеся протесты против клонирования. Ученые указали на то, что, хотя клонирование иногда срывается у животных, оно крайне неэффективно и сопровождается десятками выкидышей и врожденных дефектов. Попытка клонирования человека будет крайне неэтичной.

Даже если бы клонирование стало безопасным, сама его идея у многих вызывает отвращение. Полная копия человека многими

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1986

Из эмбриональной стволовой клетки впервые клонирована мышь

1996

Рождение овечки Долли, первого млекопитающего, клонированного из взрослой клетки

воспринимается как оскорбление человеческого достоинства. «Клонированный человек, — заявил Леон Касс, советник президента Буша по биоэтике, — будет обладать генотипом, который уже жил». Богач с манией величия или скорбящие родители породят жизнь, которая пройдет в тени другого человека.

Рейлианцы оказались мошенниками, но они не единственные. Два эцентричных врача, специализирующихся на лечении бесплодия, Северино Антинори и Панайотис Завос, заявили, что занимаются сходными исследованиями. Следствием стало то, что большинство стран запретили репродуктивное клонирование, а ООН настроено добиться всемирного запрета.

Клонирование в поп-культуре

Репродуктивное клонирование — популярный сюжетный ход научной фантастики, распространивший мнение, будто клоны идентичны своим ДНК-донорам. Обычно в фильмах клонов и их прототипов играет один и тот же актер, хотя в реальности они, скорее всего, будут обладать лишь семейным сходством. Арнольд Шварценеггер сыграл своего персонажа и его клона в «Шестом дне», как и Юэн Макгрегор и Скарлетт Йоханссон в «Острове» и Майкл Китон в «Множестве». В «Звездных войнах: Атаке клонов» Темуэра Моррисон пошел еще дальше и сыграл наемника Джанго Фетта и целую армию, клонированную из его ДНК.

Каким будет клон человека? Поскольку ни рейлианцы, ни Завос с Антинори не представили никаких доказательств (которых, правда, мало кто и ждал), можно с уверенностью сказать, что пока не существует ни одного клона человека. Однако клонирование человека вполне может случиться в стране, которая не хочет или не может этому помешать. Так каким же будет клонированный человек?

Для начала у него, если он, конечно, не окажется мертворожденным, будут врожденные дефекты. Клонирование животных стало более эффективным со времен овечки Долли, для клонирования которой понадобилось 277 яйцеклеток, но технических сложностей до сих пор в избытке, особенно в случае приматов. Перенос ядра соматической клетки редко приводит к правильной

2001

Великобритания запрещает репродуктивное клонирование человека, но разрешает терапевтическое

2002

Заявление рейлианцев о клонировании человека оказывается обманом

работе взрослой ДНК, и клоны всех видов часто страдают от импринтинговых заболеваний, описанных в главе 29. Многие рождаются переростками или с нарушениями работы сердца и легких. Выжившие клоны часто рано умирают: хотя срок жизни овец составляет около двенадцати лет, Долли усыпили в шесть, когда у нее развилось заболевание легких (хотя неизвестно, связано ли оно с клонированием). У многих укорочены теломеры — структуры на концах хромосом, защищающие их от повреждения ДНК, что говорит о раннем старении. У человеческих клонов тоже будут все эти проблемы. Прерванные беременности и мертвые и деформированные дети — эта цена, объясняющая, почему современные ученые считают попытки репродуктивного клонирования неэтичными.

Клон человека будет нести такую же ядерную ДНК, как его родитель. Однако это не означает, что он окажется точной копией — с таким же лицом, способностями и характером. Генетика влияет на эти признаки, но она не определяет их как черт. Однояйцевые близнецы несут одинаковую ДНК, и хотя они больше похожи друг на друга, чем разнаяйцевые близнецы, они не идентичны.

Клоны будут больше отличаться от своих доноров, чем однояйцевые близнецы друг от друга, поскольку расти и развиваться они будут в другой утробе, семье и социальной группе. Джон Харрис, философ биоэтики, написал: «Поскольку мы знаем, что все эти события влияют на структуру мозга, клон не обязан быть таким же, как его генетический донор». Широко распространенное мнение о том, что клонирование можно использовать для воскрешения Гитлера, как в фильме «Мальчики из Бразилии», или для замены умершего ребенка, является заблуждением. Копирование генов не означает копирование личности.

Является ли репродуктивное клонирование аморальным?

Хотя по поводу терапевтического клонирования кипят споры, сложно найти людей, считающих, что в наше время репродуктивное клонирование является этичным. Здесь слишком много проблем. Но они связаны с технологией, и со временем, возможно, их удастся преодолеть. Это приводит нас к интересному мысленному эксперименту. Если исследования на животных покажут, что репродуктивное клонирование безопасно, некоторые люди захотят его использовать — например, пары, в которых мужчина бесплоден, потому что не вырабатывает сперму. Стоит ли им это разрешать?

Хотя многие люди испытывают инстинктивное отвращение к клонированию человека, совсем неочевидно, что его нужно запретить. Клонирование неестественно, но то же самое справедливо для искусственного осеменения, экстракорпорального оплодотворения и медицины в целом. Клоны будут нести ДНК, идентичную ДНК других людей, как однояйцевые близнецы, которые не теряют индивидуальность или достоинство. Они столкнутся с дискриминацией, но еще недавно то же самое происходило с детьми, родившимися вне брака.

Митохондриальный перенос

Для того чтобы позволить женщинам, несущим генетические заболевания в митохондриях, родить здоровых детей, сейчас разрабатывается метод переноса ядра, немного отличающийся от клонирования. Митохондрии — это маленькие структуры вне ядра, обеспечивающие клетки энергией. Мы наследуем их от наших матерей. Они содержат несколько генов, мутации которых могут привести к наследственным заболеваниям почек, мозга и печени.

Чтобы этого не произошло, команда из университета Нью-касла разрабатывает метод переноса ядра яйцеклетки матери в донорскую яйцеклетку со здоровыми митохондриями. Такую яйцеклетку оплодотворяют спермой партнера пациентки. Данный метод вызывает споры, поскольку ребенок будет нести ДНК трех родителей: ядерная ДНК будет складываться из ДНК отца и матери, а митохондриальная ДНК будет предоставлена донором яйцеклетки*.

* В 2015 году Великобритания стала первой страной, где был разрешен данный метод. При этом благодаря сходному методу переноса цитоплазмы здоровой яйцеклетки в яйцеклетку с поврежденными митохондриями в США до 2001 года, когда метод был запрещен, родились 17 здоровых младенцев, несущих ДНК трех родителей.

Репродуктивное клонирование человека может оказаться невозможным или слишком опасным. Оно не сможет копировать людей, и мало кто найдет его привлекательным — альтернативные способы размножения более надежные и дешевые. Сейчас это область шарлатанов и обманщиков, хотя и это может измениться.

В сухом остатке
Клоны — не точные
копии

38 Генная терапия

Лен Сеймур из Британского общества генной терапии: «Пациентам без подходящих доноров костного мозга генная терапия дарует удивительное, потенциально вечное исцеление»

Ашанти де Сильва недавно закончила колледж, хотя, когда она родилась в 1986 году, никто не ожидал, что она сможет закончить школу. Ашанти страдала от редкого рецессивного заболевания — тяжелого комбинированного иммунодефицита (ТКИД). У нее отсутствовала иммунная система, что делало ее восприимчивой ко всем микробам.

Дети с ТКИД живут на краю катастрофы. Поскольку они не способны бороться с патогенами, даже слабые инфекции могут стать для них смертельными. Многие умирают в младенчестве, а тех, кто выживает, часто ограждают от окружающего мира стерильным изолятором, — это состояние называют синдромом «ребенка в пузыре». Они не могут ходить в школу или взаимодействовать с другими детьми, и без трансплантации костного мозга от подходящего донора мало кто доживает до двадцати лет.

Для Ашанти не могли найти подходящего донора, но в 1990 году исследователи из Национального института здоровья США придумали альтернативный путь. Команда под руководством Френча Андерсона взяла несколько ее неработающих лейкоцитов и ввела в них вирус, несущий здоровую копию дефектного гена. Функция иммунной системы возросла на 40 %. Ашанти смогла пойти в школу, и ей даже сделали прививки, которые запрещены для людей со слабым иммунитетом. Она была первым пациентом, которому успешно провели генную терапию.

Наш друг вирус Генная терапия не исцелила Ашанти: генетически модифицированные клетки работали всего несколько месяцев, и лечение приходилось повторять. Поэтому сначала метод

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1990

Первое успешное применение генной терапии Френчем Андерсоном (р. 1936)

1999

Смерть Джесси Гелсингера (1981–1999) в ходе клинического исследования генной терапии

использовался, только когда пересадка костного мозга была недоступна. В 2000 году команда из больницы на Грейт-Ормонд-стрит в Лондоне и больницы Некер в Париже улучшила процедуру, исправив мутацию ТКИД в костном мозге детей, что должно было исцелить их навсегда. Ранний успех вселил надежду, что такую стратегию можно использовать для исправления других наследственных дефектов.

Терапия работает благодаря использованию агрессивных свойств одного из микроскопических врагов человечества. Когда вирусы нас заражают, они воспроизводятся, вводя в наши клетки свой генетический материал, захватывая белки для репликации и заставляя клетку производить новые вирусы. Ретровирусы при помощи специальных ферментов даже способны вписаться в наш геном.

Медицина способна использовать этот талант вирусов и превратить их в векторы для переноса ДНК в клетки. Из вирусов удаляют болезнетворные гены, а на их место вставляют нормальную копию дефектного человеческого гена, который нужно встроить в геном. Когда клетки пациента заражают модифицированным вирусом, они начинают производить нормальный

Генная терапия клеток зародышевой линии

Все генные терапии, применяемые в настоящее время, работают на соматических клетках, из которых состоит большинство тканей и органов. Они служат для исправления генетических дефектов конкретного пациента, но поскольку они не влияют на клетки зародышевой линии, производящие яйцеклетки и сперматозоиды, вредные мутации могут передаваться потомкам.

В будущем технологии могут привести к разработке генной терапии клеток зародышевой линии, исправляющей гены как в пациентах, так и в их детях. Это спорный вопрос, поскольку нерожденные люди не принимают участия в генетических манипуляциях, способных привести к непредвиденным последствиям. Защитники генной терапии клеток зародышевой линии не понимают, в чем проблема, по крайней мере в случае таких заболеваний, как ТКИД или муковисцидоз. Если можно навсегда удалить из семьи вредный ген, то почему бы этого не сделать?

* В марте 2015 года ученые призвали к международному мораторию на генную терапию клеток зародышевой линии до тех пор, пока все возможные аспекты и последствия не будут рассмотрены исследователями и государственными организациями.

2000

Успешное применение нового метода генной терапии ТКИД англо-французской командой

2002

Англо-французское исследование останавливают после того, как у нескольких пациентов развивается лейкоemia и один из них погибает

2008

Успешное применение генной терапии для лечения амавроза Лебера, слепоты, вызванной одним геном

Генная терапия

белок. Это схоже с работой корректирующего файла для сбойной компьютерной программы.

В случае некоторых вирусных векторов, например аденовирусов, вызывающих тонзиллит, новый ген будет активен только в зараженных клетках: когда они умрут, их преемники не будут синтезировать правильный белок. Именно поэтому Ашанти де Сильва нужно регулярно проводить лечение. Однако, если использовать ретровирус, новый ген встроится в геном зараженных клеток и станет передаваться их потомкам. Генетический дефект будет исправлен навсегда.

Непредвиденные последствия Без вирусных векторов современные методы генной терапии не могут существовать, но они же и являются их главным недостатком. Вирусы могут повлиять на человеческий организм неожиданным образом и вызвать побочные

эффекты, значительно ограничивающие применимость метода. Англо-французские клинические исследования ТКИД с использованием ретровируса исцелили заболевание, но эта победа далась высокой ценой. У пяти из 25 детей, получивших лечение, развилась лейкемия.

Врачи не могут контролировать место, в которое встроится ретровирус. Иногда он прерывает онкоген и запускает нерегулируемое деление клеток и рак. Поскольку 80 % детей с лейкемией выздоравливают, а ТКИД всегда смертелен, риск может быть оправдан. Только один ребенок скончался, три в стадии ремиссии, а еще один был диагностирован во время работы над книгой*. Но конечно, это далеко не идеальный исход для терапевтического метода, который должен был стать золотым стандартом генетической медицины**.

* Этот мальчик находится в стадии ремиссии.

Лейкемия — не единственный нежелательный исход использования вирусных векторов. В 1999 году 18-летний Джесси Гелсингер, страдавший генетическим заболеванием печени, принял участие в клиническом исследовании генной терапии университета Пенсильвании. У него развилась иммунная реакция на аденовирусный вектор, приведшая к смерти. Эта трагедия затормозила развитие генной терапии.

** В 2014 году были опубликованы результаты клинических исследований вектора второго поколения. Ученые изменили место встраивания гена, и при использовании такого вектора лейкемия не развивается.

Сейчас в клинических исследованиях генной терапии аденовирусы и ретровирусы заменяют на другой вектор — аденоассоциированные вирусы. В отличие от ретровирусов они всегда встраиваются в одно и то же, безопасное, место генома, и в отличие от аденовирусов они не вызывают болезней, поэтому иммунный ответ маловероятен. В основанном на таком подходе испытании врачам удалось вернуть зрение четырём пациентам с амаврозом Лебера,

Генный допинг

Очень сложно уличить спортсменов, использующих такие естественные стимуляторы, как гормон роста человека. Генная терапия может еще больше усложнить ситуацию. Ученые уже использовали метод для изменения генов мышей и обезьян таким образом, что у них вырабатывается больше белков (например, эритропоэтина — ЭПО), делающих их сильнее и выносливее. Такой «генетический допинг» у спортсменов будет невозможно доказать. Повышенное содержание ЭПО в крови может быть объяснено работой генов. Для доказательства того, что были произведены генетические модификации, придется создавать специальные тесты.

моногенной слепотой^{*}. Другим перспективным направлением является использование невирусных векторов, например белков с цинковыми пальцами.

Однако, даже если эти походы окажутся более безопасными и эффективными, ученые потеряли свой прежний энтузиазм по отношению к генной терапии. Хотя она способна помочь при нескольких моногенных заболеваниях, она не работает во всех остальных случаях. Одно дело модифицировать такие ограниченные ткани, как костный мозг и клетки сетчатки, и совсем другое — исправить генетические дефекты, оказывающие системное воздействие, как, например, мутация муковисцидоза.

Большинство заболеваний вызывается не отдельными генами, а несколькими генетическими вариантами, каждый из которых слегка увеличивает риск. На диабет влияют два десятка генов, и было бы непрактично заменить их все. Генная терапия найдет свое место в медицине, но она не является панацеей от всех наследственных болезней.

^{*} В 2012 году в Европе была одобрена первая генная терапия — Глибера, направленная на лечение недостаточности липопротеинлипазы, редкого заболевания, вызывающего панкреатит. Однако она стоит 1,2 млн долл., и ее выход на рынок задерживается, поскольку европейские страны потребовали дополнительных доказательств того, что лечение достаточно эффективно для такой цены.

В сухом остатке
Мутации исправимы —
иногда

39 Генетическое тестирование

Кари Стефанссон из компании deCODEme: «Если вы, разумный взрослый человек, решили узнать, есть ли у вас риск болезни Альцгеймера, это ваше право. Но никто не будет заставлять вас обследоваться на риск Альцгеймера, если вы этого не хотите»

В английском Кембридже велосипедная дорожка состоит из более 10 000 полосок четырех цветов. Эти линии повторяют последовательность гена на хромосоме 13, идентифицированного в 1995 году. Это ген BRCA2, названный в честь болезни, развивающейся при его нарушении, — рака груди.

В развитых странах рак груди встречается у одной из девяти женщин. Однако у женщин с мутацией гена BRCA2 заболевание развивается в четырех из пяти случаев, и сходный риск наблюдается при дефектах другого гена, BRCA1. Оба гена являются супрессорами опухолей, в норме мешающими клеткам стать раковыми. У женщин, которым не повезло унаследовать мутации, отсутствует важная линия защиты, что делает их восприимчивыми к ракам груди и яичников.

В тысячах семей рак груди последовательно унес жизни бабушек, матерей, дочерей. Выделение генов BRCA позволило женщинам узнать, унаследовали ли они семейный риск. Если известно, что у родственницы с раком груди есть мутация BRCA, остальные члены семьи могут сделать анализ. Отрицательный результат позволит не переживать по этому поводу, а положительный — принять меры по снижению риска. Большинство женщин регулярно делают маммографию, чтобы в случае развития опухоли обнаружить ее как можно раньше, а некоторые решаются на превентивную мастэктомию.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1993

Обнаружение мутации болезни Хантингтона

1995

Обнаружение гена BRCA2

Генетическое сводничество

Болезнь Тея-Сакса — это рецессивное менделевское заболевание, вызывающее неврологические повреждения и смерть, обычно в младенчестве. Провоцирующая его аллель распространена среди евреев ашкенази. Скорее всего, это связано с тем, что носители одной копии менее восприимчивы к туберкулезу, а в гетто, где жили евреи, это было полезным преимуществом.

В ортодоксальных и консервативных еврейских сообществах для организации браков принято сватовство, и генетическое тестирование стало одним из его инструментов. Молодых людей проверяют на наличие аллели болезни Тея-Сакса, чтобы не дать им пожениться. В случае брака между двумя носителями вероятность рождения больного ребенка составляет 25%.

Дилеммы тестирования BRCA1 и BRCA2 — всего два генетических варианта, на наличие которых можно провериться. Например, новорожденным через неделю после рождения протыкают пятку и забирают кровь для проведения анализов на наследственные заболевания, включая фенилкетонурию (ФКУ). В Великобритании ежегодно ФКУ обнаруживают примерно у 250 младенцев, что позволяет защитить их от неврологических повреждений, вызываемых болезнью*.

* В России младенцев тестируют на ФКУ и врожденный гипертиреоз.

Существуют тесты для сотен заболеваний, вызываемых отдельными дефектными генами. Часто, как в случае ФКУ и гемофилии, результаты анализов позволяют вовремя предоставить лечение. Даже в случае неизлечимых заболеваний, например муковисцидоза и мышечной дистрофии Дюшена, генетический диагноз помогает врачам облегчать симптомы, а родителям — подготовиться к будущему.

Однако некоторые генетические тесты более противоречивы. Ярким примером является болезнь Хантингтона. Поскольку она вызывается доминантной мутацией, люди с больными родителями унаследуют ее с вероятностью 50 %. Но, несмотря на надежный анализ, многие, включая Нэнси Векслер, благодаря которой тест и был разработан (см. главу 19), отказываются его проводить. Болезнь Хантингтона развивается в позднем

2001

Завершение черногого варианта генома человека, стоившего 4 млрд долл.

2007

Запуск услуг по персональному генотипированию *deCODEme* и *23andMe*

2008

Компания *Applied Biosystems* секвенирует геном за 60 000 долл.

возрасте, приводит к снижению когнитивных способностей и всегда смертельна. Поскольку положительный результат равнозначен смертному приговору, многие люди предпочитают этого не знать.

Другой генетической дилеммой является амниоцентез, который может использоваться для тестирования зародыша на такие нарушения, как синдром Дауна. Если получен положительный результат, то сделать ничего нельзя. Родители должны решить, будут ли они продолжать беременность, которая приведет к рождению ребенка-инвалида, или сделают аборт.

Персональные тесты Все описанные выше тесты являются вотчиной клинической медицины: они доступны только по назначению врача. Тесты предназначены для поиска редких, но важных мутаций, ведущих к болезням или значительно повышающих риск. Однако во многих случаях генетика влияет на здоровье более опосредованно: часто встречающиеся варианты слегка увеличивают или снижают вероятность развития диабета или сердечно-сосудистых заболеваний. Анализы на такие гены приводят к новым трудностям, в том числе потому, что они все чаще предлагаются покупателям напрямую.

В 2007 году были основаны две компании, предлагающие такие услуги, *deCODEme* и *23andMe*. За 1000 долларов они возьмут ДНК из ротовой полости и просканируют ее на миллион однонуклеотидных полиморфизмов (снийпов) — участков ДНК, которыми люди отличаются друг от друга. Результаты используются для оценки рисков более 20 заболеваний и других аспектов наследуемой физиологии, включая облысение по мужскому типу.

Теоретически такая информация полезна, поскольку дает шанс бороться с риском, изменив рацион и образ жизни или регулярно проверяясь у врача. Исследуемые варианты не такие, как гены *BRCA*, — они лишь немного влияют на риск заболевания, и факторы среды здесь не менее важны. На данный момент известно небольшое число таких снийпов, поэтому результаты будут неполными.

Этот анализ может привести к излишним переживаниям по поводу риска заболеть или внушить ложное ощущение безопасности

Джоанна Оуэнс, Британская организация по исследованиям рака

Это означает, что личное генотипирование очень легко неправильно интерпретировать. Опасно предоставлять ложные заверения, способствующие небрежному отношению к здоровью: люди, несущие снийпы, снижающие риск рака легких, вряд ли бросят курить. Аналогично пугающие результаты могут привести к развитию неврозов, особенно если люди проходят тестирование по интернету без консультаций или медицинских рекомендаций. Если вы несете аллель ApoE e4 (аполипопротеин E),

увеличивающую риск болезни Альцгеймера в шесть раз, неужели вы хотите узнать об этом через сайт? Когда был секвенирован геном Джеймса Уотсона, он попросил не сообщать ему результаты для этого гена.

Но персональное генетическое тестирование станет привычнее по мере снижения цены. На первое секвенирование человеческого генома потратили 4 миллиарда долларов, но сейчас персональное тестирование можно провести за 100 000. Большинство ученых считают, что в ближайшие пять лет цена упадет до 1000 долларов и ниже*. Это откроет новые возможности, но многие результаты будет сложно интерпретировать.

* В 2014 году компания *Illumina* выпустила секвенатор, позволяющий расшифровать целый человеческий геном всего за 1000 долл.

Персональная геномика

Когда секвенировали первый геном человека, были опубликованы усредненные результаты, полученные на основе данных нескольких людей. Снижение стоимости технологии позволило расшифровать полные геномы двух людей — Крейга Вентера и Джеймса Уотсона. Геном Вентера,

опубликованный в 2007 году, стоил 10 млн долл. Геном Уотсона, опубликованный на один год позднее, — всего 1 миллион. И цена продолжает падать. В 2008 году компания *Applied Biosystems* секвенировала геном анонимного нигерийца всего за 60 000 долл.

**В сухом остатке
ДНК может
предупредить или
сбить с пути**

40 Персонализированные лекарства

Пол Мартин из Ноттингемского университета: «У больших компаний, продающих лекарства, нет коммерческого стимула тратить деньги и силы на разработку анализа, который приводит к снижению числа людей, принимающих их лекарство»

В 2001 году, незадолго до публикации первых вариантов человеческого генома, глава государственного консорциума по секвенированию Фрэнсис Коллинз описал свое видение генетического будущего. Он предсказал, что к 2010 году наука поймет роль генов в распространенных заболеваниях, например диабете и сердечно-сосудистых, и проложит путь для превентивных терапий. Еще десять лет медицинских исследований позволят лечить эти болезни при помощи «персонализированных лекарств», созданных на основе генетических открытий и выписываемых в соответствии с генотипом пациента. А к 2030 году генетическая медицина увеличит среднюю продолжительность жизни в развитых странах до 90 лет.

Такая футурология может показаться притянутой за уши, но первые предсказания уже сбываются. Как мы видели в главах 20 и 21, генетика позволила разработать лекарства для таких непохожих болезней, как ВИЧ, грипп и рак. «Герцептин», работающий только для опухолей груди с определенным генетическим профилем, спасает жизни. Генетическое тестирование позволяет людям предсказывать риск развития у них определенных заболеваний. Пока расписание Коллинза выполняется.

Медицина на заказ Следующим этапом развития может стать персонализированная медицина, также известная как фармакогеномика. Она позволит подбирать лекарства в соответствии с генами пациента. Сейчас большинство лекарств работает — или зачастую

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1960

Открытие филадельфийской хромосомы, вызывающей хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)

1980-е

Разработка «Гливек» для лечения ХМЛ, вызванного филадельфийской хромосомой

не работает — на основе принципа «под одну гребенку». Лекарства тестируют на случайно отобранных пациентах, и перед выходом на рынок они должны доказать свою безопасность и эффективность.

Фармакологические компании надеются найти блокбастер, который можно продать миллионам пациентов. Идеальные примеры — статины для снижения холестерина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), класс антидепрессантов, включающий «Прозак». Производители обычно предлагают слегка разные версии, а врачи и пациенты методом проб и ошибок подбирают наиболее эффективный вариант.

Фармакогеномика обещает изменить эту ситуацию. На метаболизм лекарств влияют генетические факторы, и когда ученые с этим разберутся, станут возможным учитывать эти факторы при назначении лечения. Результаты анализов будут показывать, что определенные пациенты лучше реагируют на некоторые лекарства. Например, проведенное в массачусетской больнице исследование выявило, что пациенты с определенным генетическим типом не получают пользы от СИОЗС. Генетика также может подсказать дозу лекарства. И такой подход сделает медицину безопаснее, указывая врачам, каких лекарств следует избегать, потому что ДНК пациента может привести к побочным эффектам.

«Гливек»

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — это рак крови, вызываемый неконтролируемым ростом определенных белых клеток крови. Он часто развивается в результате генетической мутации, известной как транслокация, при которой части хромосомы 9 и хромосомы 22 сливаются вместе и образуют патологическую структуру — филадельфийскую хромосому. Она производит

мутантные белки, делающие клетку раковой.

В 2001 году препарат «Гливек» преобразил лечение ХМЛ у пациентов, чье состояние вызвано филадельфийской хромосомой. Он блокирует активность мутантного белка, и белые клетки крови перестают неконтролируемо образовываться. «Гливек» был одним из первых успехов фармакогенетики.

1998

Выпуск «Герцептина»

2001

Завершение черновых вариантов генома человека

2007

Служба здравоохранения Великобритании делает «Герцептин» доступным для соответствующих пациентов

Также можно сузить диагностические категории: пациенты больше не будут страдать диабетом 2-го типа или раком прямой кишки, а лишь их узкими подтипами, определяющимися конкретными генами. Маловероятно, что каждый случай диабета основан на одном и том же молекулярном пути. Может существовать несколько комбинаций генов, влияющих на развитие заболевания, каждый из которых работает по-своему и требует иной стратегии лечения. Генетическое тестирование позволит врачам выбрать подходящий инструмент для ремонта организма.

Это может оказаться особенно полезным для состояний, плохо поддающихся лечению, например аутизма и шизофрении. На них влияет множество генетических вариантов, их симптомы значительно различаются, и, вполне вероятно, они даже не являются одним и тем же заболеванием. Если генетика может помочь поставить более точный диагноз, за ним последуют улучшенные стратегии лечения.

Новая экономическая модель Фармакогенетика обладает огромным потенциалом для пациентов и обещает эффективные лекарства. Но она также пугает фармацевтическую индустрию, потому что угрожает традиционной модели бизнеса. Если следующее поколение лекарств будет разрабатываться для узких генетических групп, то их просто-напросто нельзя будет продавать в больших количествах, как это происходит со статинами или СИОЗС. Однако многие расходы на разработку лекарств фиксированы, и эксперты предсказывают, что персонифицированные препараты будут очень дорогими. Ярким примером является «Герцептин», одно из первых таких лекарств. При ежегодной стоимости 20 000 фунтов стерлингов на пациента многие отделения Национальной службы здравоохранения Великобритании сначала отказались

Пищевая геномика

Наш генетический профиль влияет на то, как мы реагируем на определенные пищевые продукты. Например, люди с мутацией фенилкетонурии должны следовать определенной диете, чтобы избежать повреждения мозга. Вполне вероятно, что генетические варианты влияют на наши пищевые потребности, и из-за этого компании начали предоставлять услуги по «пищевой геномике», составляя якобы генетически персонифицированные диеты.

У пищевой геномики может быть будущее, но связи между генетикой и питанием настолько плохо изучены, что большинство ученых считают ее не стоящей денег. Многие называют существующие услуги «гороскопами здоровья», что очень неплохая аналогия. Обычно компании предлагают размытые советы, которые хоть и безвредны сами по себе, но подходят любому. Многие рекомендуют есть больше овощей и меньше жира — разумный совет, который полезен для всех вне зависимости от генов.

за него платить. В конце концов они сдались под давлением государства, судебных исков и кампании в СМИ.

«Герцептин» был первой битвой в том, что может стать многолетней войной. Но он также может положить начало новой экономической модели разработки лекарств, согласно которой часть страхов относительно стоимости фармакогенетики преувеличена. Если такой препарат, как «Герцептин», создан для людей с определенным генетическим профилем, его можно тестировать в этой группе пациентов. Это снижает риск организации дорогостоящего клинического исследования, дающего отрицательные результаты, — а это самая затратная часть фармакологических исследований.

Более того, лекарства, особенно эффективные для некоторых пациентов, сами себя продают. Врачи знают, что «Герцептин» — наилучший вариант для женщин с положительным по HER-2 раком груди и что «Гливек» оптимален при хроническом миелоидном лейкозе, их преимущества не нужно рекламировать. Это также снижает расходы больших компаний.

Персонализированная медицина может «спасти» препараты, которые плохо работают на уровне популяции, но эффективны для отдельных людей. От многих лекарств отказываются после того, как они не проходят клинические испытания или вызывают побочные эффекты у небольшой группы пациентов. Если будет возможно идентифицировать группы, для которых эти лекарства безопасны и эффективны, то можно возместить часть расходов. Государственная система здравоохранения и страховые компании также сэкономят на оплате массового назначения препаратов широкого профиля, бесполезных для многих пациентов.

Фармакогенетика потребует изменения принципов работы фармацевтических компаний и врачей. Однако это не значит, что стоимость медицины должна возрасти до небес.

«Лекарства, которые мы будем выписывать в 2020 году, будут основываться на понимании генома, а препараты, которые мы используем сегодня, отправятся на помойку»

Фрэнсис Коллинз

**В сухом остатке
Лекарства можно
подобрать под гены**

41 Дизайнерские дети

Фрэнсис Коллинз из Национального исследовательского института генома человека: «Богатые родители, решившие, что они хотят музыканта-виртуоза, будут разочарованы, когда их сын превратится в угрюмого подростка, который курит марихуану и не разговаривает с ними»

Дебби Эдвардс думала, что у нее никогда не будет детей. Ее племянник унаследовал генетическое заболевание адренолейкодистрофию, и анализ показал, что она тоже несет эту мутацию на одной из своих Х-хромосом. Поскольку ее вторая Х-хромосома несла работающую копию гена, миссис Эдвардс была абсолютно здорова. Но если бы она зачала сына, то у него с вероятностью 50 % наблюдалось бы прогрессирующее повреждение мозга, и он бы рано умер. Она приняла тяжелое решение не заводить семью.

Однако 15 июля 1990 года в больнице Хаммерсмит (Лондон) миссис Эдвардс родила здоровых двойняшек Натали и Даниэль. Она не меняла своего мнения об опасности адренолейкодистрофии, просто наука нашла способ избежать этого заболевания. Развитие технологий тестирования эмбрионов дало миссис Эдвардс возможность забеременеть, и она была уверена, что у нее родятся здоровые дети.

Команда из больницы Хаммерсмита под руководством Алана Хэнди-сайда и Роберта Уинстона создала эмбрионы путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и вырастила их в лаборатории до стадии восьми клеток. Затем из каждого эмбриона удалили по одной клетке, и ученые исследовали их половые хромосомы, чтобы узнать, какие эмбрионы мужского пола, а какие — женского. Поскольку адренолейкодистрофия сцеплена с Х-хромосомой и встречается только у мальчиков, в матку миссис Эдвардс имплантировали только женские эмбрионы.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1978

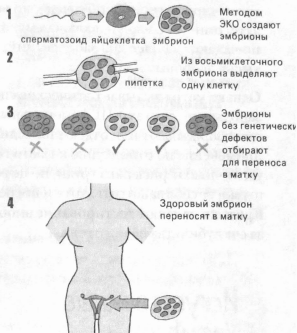
Рождение Луиз Браун, первого ребенка, зачатого посредством экстракорпорального оплодотворения

Эта процедура называется преимплантационной генетической диагностикой (ПГД), и Натали и Даниэль стали первыми примерами того, что СМИ довольно вульгарно окрестили «дизайнерскими детьми».

Революция ПГД Рожденные путем ПГД дети на самом деле не были спроектированы. Их ДНК не изменяли, но термин «дизайнерские дети» закрепился, поскольку технология позволяет родителям делать что-то, что раньше было невозможным. Однако они не могут выбирать потенциальных детей на основе генетических качеств — так что процесс этот мало похож на пошив дизайнерского платья.

Технология позволила парам, знающим о том, что они могут передать тяжелое наследственное заболевание, иметь здоровое потомство. Сначала чувствительности ПГД хватало

Преимплантационная генетическая диагностика



Преимплантационное генетическое тестирование

Метод биопсии эмбрионов также применяется при лечении бесплодия — для проверки генетического качества эмбрионов и увеличения шансов успешной беременности. Если эмбрион несет слишком много или слишком мало хромосом, то, скорее всего, беременность закончится выкидышем, и тестирование позволяет отобрать для переноса в матку только нормальные эмбрионы.

В Великобритании лицензии на проведение такого преимплантационного генетического тестирования есть у восьми

клиник. Им разрешено проводить процедуру для женщин с историей выкидышей или неудачного ЭКО, однако существуют сомнения в эффективности метода. В 2007 году голландское исследование показало, что технология способна даже уменьшать число удачных ЭКО — возможно, потому, что биопсия повреждает эмбрион. Защитники метода указывают на множество неточностей в этом исследовании и доказывают, что при правильном проведении он эффективен.

1990

Разработка преимплантационной генетической диагностики в больнице Хаммерсмит в Лондоне и рождение Натали и Даниэль Эдвардс

2002

Рождение Адама Нэша, первого ребенка, зачатого в качестве «спасительного брата»

только на предупреждение X-сцепленных заболеваний, например гемофилии или мышечной дистрофии Дюшена, но вскоре стало возможно проверять на наличие аутосомных болезней, включая муковисцидоз и болезнь Хантингтона. Так предупреждаются более 200 заболеваний, и благодаря ПГД в мире родилось несколько тысяч здоровых младенцев.

Однако метод вызывает этические споры. Люди, выступающие против разрушения зародышей, считают ПГД аморальным, поскольку эмбрионы с генетическими мутациями выкидывают или отдают на медицинские опыты. Особенно спорным является его применение по отношению к таким генам, как BRCA1. Мутации этого гена значительно увеличивают риск рака груди, но не всегда его вызывают, и унаследовавшие их женщины могут себя защитить, хотя и посредством уродующей профилактической операции. Критики считают тестирование эмбрионов формой евгеники, искоренением болезни за счет убийства ее носителя.

Искусственные хромосомы

ПГД позволяет только выбирать между эмбрионами, несущими генетические профили родителей, но истинные «дизайнерские дети» вполне реальны в будущем — благодаря сложной генетической инженерии. Один из возможных методов — создание синтетических хромосом, специально спроектированных для переноса полезных генов и вводимых в эмбрион на ранней стадии развития.

Данный подход не станет реальностью еще десятки лет, но у него есть два преимущества. Он не нарушит генетическую последовательность существующих хромосом, что снижает риск ошибки, вызывающей такие болезни, как рак. И биофизик Грегори Сток, защитник генетических улучшений, предположил, что такие хромосомы можно будет активировать уже после рождения ребенка, тогда, повзрослев, ребенок сам решит, хочет ли включить свои генетические модификации.

ПГД также стало спасением для детей, страдающих от таких заболеваний, как лейкоemia и анемия, которым нужна пересадка донорского костного мозга. Если донора нет, родители могут попробовать завести еще одного ребенка и проверить эмбрионы на совпадение с уже живущим. В 2002 году американская девочка Молли Нэш, страдавшая анемией Фанкони, стала первым пациентом, вылеченным тканью такого «брата-спасителя». Она получила стволовые клетки из пуповины своего новорожденного брата Адама, чей тип ткани был определен в состоянии эмбриона.

Это применение ПГД также у многих вызывает сомнения. Процесс биопсии несет небольшой риск для эмбриона, и существует мнение, что не стоит подвергать зародыши этой процедуре. Британское Управление по оплодотворению и эмбриологии человека поначалу разрешило типирование тканей

эмбрионов, но только если они еще и проверяются на заболевания. Впоследствии оно отменило это решение, когда была доказана безопасность процедуры.

Скользкая дорожка? Несогласие с практикой ПГД основывается еще на одном аргументе: если семьям, желающим избежать рождения больного младенца или заводящим ребенка-донора, столь легко этого добиться, то это вселяет тревогу. При таком подходе общество встает на скользкую дорожку, которая ведет прямиком к тестированию эмбрионов на гены, влияющие на интеллект, рост или внешность. Дети становятся продуктом — по крайней мере, для тех, кто может позволить себе эту технологию.

Но общество вполне может разрешить одно применение ПГД, а другое запретить. По социальным причинам в Великобритании запрещено использование ПГД для выбора пола ребенка или сознательной отбраковки инвалидов, но разрешено для предупреждения болезни.

Антиутопичный потенциал технологии также ограничен наукой. Во-первых, для ПГД всегда требуется ЭКО, которое ни к чему людям, способным зачать самостоятельно. Во-вторых, надо знать, что искать. Свойства, которые могут захотеть настойчивые родители, например, интеллект или атлетизм, управляются десятками генов, взаимодействующими друг с другом сложными путями, и условиями внешней среды. Невероятно сложно протестировать все эти гены и гарантировать желаемый исход.

Также существует проблема сырья. Эмбриологи, использующие ПГД, работают с тем, что дает природа, то есть с генами родителей. Можно попробовать заказать младенца с мозгами Стивена Хокинга и внешностью Кейт Мосс, но если мама и папа не обладают этими свойствами, ничего не выйдет.

ПГД является незаменимым инструментом предупреждения генетических заболеваний, передающихся от поколения к поколению и обрекающих целые семьи на несчастья и страдания. Но оно совершенно не подходит для массового производства детей на заказ.

Мы все на скользкой дорожке. Нам надо лишь решить — лыжи или кошки?

Джон Харрис, профессор биотики Манчестерского университета

**В сухом остатке
Тестирование —
это не дизайн**

42 Дивные новые миры

Фрэнсис Фукуяма: «В случае биотехнологии на карту поставлены сами основы человеческого морального чувства»

В 1932 году Олдос Хаксли опубликовал роман-антиутопию. В книге «О дивный новый мир» общество разделено на пять каст, от доминантных альфа до подчиненных эпсионов. Люди выращиваются в искусственных утробах в «инкубаториях», и затем им под гипнозом внушают, какое место в обществе им уготовано. Низшие касты не бунтуют, потому что заняты неразборчивым сексом и галлюцинациями, вызываемыми веществом «сома». Комфорт и порядок вытеснили честолюбие и искусство, любовь и семью, индивидуальность и любопытство, даже свободу воли.

Это видение вовсе не основывалось на зле под названием «генетика». Хаксли завершил книгу за два десятилетия до открытия двойной спирали, и описывал он ужасы социальные, а не евгенические. Как отметил научный журналист Мэтт Ридли: «У Хаксли ад воспитания, а не генетики». Но тему, поднятую Олдосом Хаксли, подхватили люди, опасющиеся, что развитие генетики угрожает человеческим ценностям. Часто утверждается, что клонирование, генетическая инженерия и тестирование ДНК толкают нас в объятия дивного нового мира, в котором нет места свободе тела и разума.

Наверное, наиболее известный пример этого — фильм 1997 года «Гаттака», название которого (*Gattaca*) составлено из четырех букв генетического кода. Привилегированные классы тестируют эмбрионы для получения «годных» детей высшего генетического качества, паразитируя на «негодных» — генетической бедноте. В фильме «Не отпускай меня» по роману Кадзуо Исигуро исследуется немного другая тема: органы клонированных детей используют для продления жизни людей, из которых они были клонированы.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1932

«О дивный новый мир»
Олдоса Хаксли

1997

Фильм «Гаттака»

Наше постчеловеческое будущее Идея о том, что биотехнология несет угрозу традиционным человеческим ценностям, популярна не только в искусстве. Некоторые философы также хотят ограничить роль генетики. Фрэнсис Фукуяма из Университета Джона Хопкинса описал «постчеловеческое будущее», когда модификации ДНК разрушают уязвимые моральные и этические системы, основанные на развитой, универсальной человеческой природе.

Фукуяма утверждает, что даже использование генетических технологий во благо — для лечения и избавления от болезней и страданий — может негативно повлиять на главный принцип демократии — идею о том, что мы все созданы равными. С его аргументами согласен консервативный биоэтик Леон Касс, считающий клонирование и генетическую инженерию клеток зародышевой линии атакой на человеческое достоинство.

Такие взгляды разделяют многие «левые». Философ Юрген Хабермас и эколог Джереми Рифкин считают, что биотехнология угрожает «видовой этике», заставляющей нас уважать жизнь, стремления и надежды других людей. Билл Маккиббен в книге 2003 года «Хватит: оставаясь человеком в инженерную эру» излагает сходный взгляд: генные технологии нарушают связь людей с прошлым и размывают понятие «человек». Он особенно встревожен инженерией клеток зародышевой линии, считая, что дети будут сомневаться в том, насколько их достижения и стремления принадлежат им самим, а насколько — генетическим импульсам, встроеным в них родителями.

Многих беспокоит, что генетические технологии будут доступны только богатым, а это приведет к ситуации, изображенной в «Гаттаке». Богатые смогут улучшать свои геномы и геномы своих детей для продления жизни и закрепления социальных привилегий. Возникнут условия для конфликта между генетическими бедняками и генетическими богачами.

Трансгуманизм Сторонники биотехнологий отвечают на эти аргументы тремя вопросами. Почему бы и нет? Обоснованы ли такие опасения? И можно ли остановить прогресс?

В отношении первого вопроса философы Джон Харрис и Джулиан Савулеску, писатели Рональд Бейли и Грегори Сток занимают либертарианскую позицию. Если терапия стволовыми клетками, тестирование и генетическая инженерия достаточно безопасны и не приносят вреда посторонним

2001

Завершение черновых вариантов генома человека

2002

«Наше постчеловеческое будущее» Фрэнсиса Фукуямы

2005

Кадзуо Исигуро публикует «Не отпускай меня»

Бессмертие?

Некоторые трансгуманисты, например британский теоретик Обри де Грей, считают, что биотехнологии в конце концов остановят старение. Стволовые клетки и генетические манипуляции позволят нам заменять части тела по мере изнашивания. Даже смерть, считает де Грей, является лишь инженерной задачей, которую можно будет решить.

Большинство биологов относятся к такой точке зрения скептически — в основном потому, что отмена старения противоречит естественному отбору. После того как мы преодолеваем возраст размножения, эволюционное давление, способствующее здоровью, исчезает. Генетические ошибки, приводящие к раку и заболеваниям сердца в позднем возрасте, не исчезают из генофонда, поскольку их вредное воздействие проявляется только после того, как они были переданы потомству. Наше строение не позволяет жить вечно.

Длительная продолжительность жизни может привести к неприятным социальным последствиям, из которых перенаселение — лишь самое очевидное. Как заметил Ричард Докинз, она изменит наше отношение к риску. Даже если мы сможем предупредить смерть от старости и болезней, мы все равно уязвимы, ведь остаются несчастные случаи. При ожидаемой продолжительности жизни в 80 лет имеет смысл иногда рискнуть. При продолжительности жизни в 800 лет даже переход через дорогу может показаться неоправданным риском.

людям, нет причин их не использовать. Большинство людей радуются лекарствам, продлевающим жизнь и улучшающим ее качество, и технологии ДНК и воспроизводства не должны стать исключением. Использовать их или нет — решать конкретному человеку, а не обществу.

На второй вопрос многие биологи и этики ответят «нет», но по разным причинам. Одна группа, часто называемая трансгуманистами, считает, что генетические технологии нужно прославлять, а не бояться их. Если наука способна помочь людям, то что в этом плохого? Харрис пошел еще дальше и предположил, что поиск способов борьбы с болезнями и улучшения человеческих тел и способностей не только морально обоснован, но и необходим.

Другие отмечают, что многие страхи основаны на неверном понимании генетики и генетического детерминизма. ДНК важна, но она не определяет природу человека, как определяет аминокислотную последовательность инсулина. Человек формируется под влиянием природы и воспитания. Как написал британский писатель Кенан Малик

‘Учитывая, насколько люди ценят жизнь, защита от преждевременной смерти или предоставление долгой и здоровой жизни кажутся мне обязанностью’

Джон Харрис

в рецензии на книгу Фукуямы, «уникальность человечества заключается в нашей способности быть сознательными агентами». Вряд ли возможно избавиться от этого путем инженерии.

В случае последнего вопроса трансгуманисты обращаются к урокам истории. После изобретения технологии редко не используются, а если это и происходит, то ненадолго. Если генетические технологии исчезают от болезней и улучшают способности, то люди наверняка ими заинтересуются, а некоторые и воспользуются. И лучше управлять этими стремлениями, а не запрещать их. Главный вызов состоит в обеспечении справедливого и безопасного доступа к существующим технологиям, а не в попытках остановить их развитие.

В сухом остатке Генетика — и благо, и угроза

43 Гены и страхование

Сорен Холм: «Если мы считаем правильным, что страхователи жизни или здоровья могут законно получать информацию, предсказывающую страховой риск, то мы должны согласиться с тем, что они могут использовать и генетическую информацию. Нет никаких причин относиться к генетической информации иначе»

Когда в США впервые появился СПИД, многие гомосексуалы поначалу скептически отнеслись к анализам на ВИЧ. Эффективного лечения еще не было, и одни предпочитали не знать о своем ВИЧ-статусе, а другие руководствовались более практическими соображениями. Положительный результат мог не только стать стигмой, но и сделать невозможной покупку страховки.

Сейчас развитие генетического здравоохранения тормозится по сходным причинам. Анализы ДНК, оценивающие риск развития заболевания, обладают огромным потенциалом для превентивной медицины, но существование таких данных может быть и угрозой. Страховая компания может использовать генетические данные для отказа в предоставлении страхования здоровья или жизни, а оно необходимо при оформлении той же ипотеки.

Генетическая угроза Коммерческое страхование работает на основе объединенных рисков. Оплачивая взносы, клиенты формируют фонд, который компенсирует выплаты тем, кому не повезло рано умереть или заболеть. Некоторые участники получают страховые выплаты, некоторые — нет. Страхователи хотят набрать как можно больше тех, кто никогда не заберет у них деньги, а рискованных клиентов держать

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1993

Выделение мутации болезни Хантингтона

по минимуму. Они нанимают актуариев, которые перед назначением суммы взносов оценивают риски клиента на основе информации о нем: курение, пол, место проживания и профессия.

Эта система работает в том числе и потому, что никто не может быть полностью уверен в будущем. Добавьте сюда генетику, и равновесие может нарушиться. Если страхователи будут знать о результатах анализов ДНК, они могут использовать эту информацию для повышения взносов или отказа в страховании людям с рисковыми геномами.

Сейчас страховые решения принимаются на основе факторов, которыми люди в той или иной степени могут управлять — предположим, бросить курить или переехать в другое место. Однако никто не контролирует гены, наследуемые от родителей. Если страхователи получают доступ к генетической информации, многие люди потеряют страховки. Как следствие, люди будут избегать генетических анализов, которые потенциально могут быть полезны, и станут отказываться от участия в генетических исследованиях.

К тому же генетическая информация неоднозначна. Большинство заболеваний не определяется одной мутацией, всегда приводящей к смерти, как болезнь Хантингтона. Вклад генов в болезнь зачастую недостаточно изучен. В результате информация, которую предоставляют генетические анализы, часто будет неполной, что еще сильнее усугубит несправедливость ситуации.

Все эти аргументы нашли отклик в обществе. В Великобритании страховая индустрия добровольно наложила мораторий на требование генетических данных, за исключением анализа на болезнь Хантингтона. В мае 2008 года президент Буш подписал закон о запрете генетической дискриминации (GINA), запрещающий применение анализов ДНК нанимателями или страхователями.

Несправедливость о двух концах Однако генетическая информация может привести и к обратной несправедливости. Если клиенты получают важную информацию о своем здоровье в будущем, но не обязаны ее раскрывать, они могут обыграть систему, купив страховки, по которым они, скорее всего, получат выплаты. Проведенное в Дюкском университете в США исследование показало, что те, кто знает о своем генетическом

2001

Завершение черновых вариантов генома человека. Британские страхователи накладывают мораторий на использование генетических анализов

2008

Конгресс США одобряет закон о запрете генетической дискриминации (GINA)

обусловленном риске болезни Альцгеймера, чаще покупают страховку, покрывающую продолжительный уход. Это нечестно не только по отношению к компаниям, но и по отношению к другим людям, которым придется платить более высокие взносы.

Эти проблемы заставили некоторых экспертов, например философа Мартина О'Нила, заключить, что добровольное страхование в нынешней его форме может не выжить. Одинаково несправедливо как заставлять людей раскрывать результаты генетических анализов, так и скрывать эти данные от компаний. Здесь необходимо участие государства. Может понадобиться обязательная система страхования, в которой каждый вносит вклад вне зависимости от личного риска. Такая модель уже используется в социализированной системе здравоохранения Великобритании.

Насколько важна генетическая информация? Однако проблема может оказаться менее серьезной. Во-первых, принцип рассмотрения генетической информации страхователями уже широко используется. Страхование жизни, машины, здоровья и от несчастных случаев дискриминирует по гену SRY — гену, делающему мужчин мужчинами. Мужчины не могут решить, нести им этот ген или нет, — как женщины не могут решить, унаследовать ли им мутацию BRCA. Но пол — один из факторов, влияющих на размер страховых взносов, и мало кто думает, что это неправильно.

Страхователям также сообщают о генетических болезнях, развивающихся в раннем возрасте, — о гемофилии или мышечной дистрофии. Если люди обязаны раскрывать такой диагноз, то почему не мутацию, вызывающую болезнь Хантингтона? К тому же

Генетическая тайна

Страховые компании не единственные, кого может интересовать генетическая информация. Есть компании, стремящиеся проверять здоровье и генетические склонности сотрудников. ВВС некоторых стран тестируют кандидатов в пилоты на мутацию серповидноклеточной анемии, поскольку даже единственная аллель увеличивает вероятность потери сознания. У полиции есть специальные генетические базы данных, и легко представить обстоятельства, когда силы правопорядка захотят получить доступ к медицинским данным для поимки подозреваемых. Даже

обычным людям может пригодиться чужая генетическая информация — например, для определения отцовства или составления семейного древа.

По мере того как генетическое секвенирование становится все более доступным и геномы все большего числа людей расшифровывают по медицинским причинам, проблема хранения личной информации становится все серьезнее. Обществу придется хорошенько подумать о том, как и когда эта информация должна оставаться тайной и кто может получить к ней доступ.

генетическая дискриминация не ограничивается мутациями, всегда вызывающими болезнь. Сорен Холм из университета Кардиффа отмечает, что страхователи часто спрашивают о семейной истории, — что, фактически, сводится к генам — и часто повышают взносы для людей, родственники которых умерли рано из-за сердечно-сосудистых заболеваний.

Но генетическая дискриминация на основе косвенных данных менее обоснована, чем на основе анализа ДНК. Люди, знающие, что у них есть родитель с болезнью Хантингтона, часто не могут получить страховку, потому что они с вероятностью 50 % унаследовали мутацию. Однако риск в каждом конкретном случае составляет либо 100 %, либо ноль: у человека либо есть мутация, либо ее нет. Анализ даст ответ, и одни люди смогут застраховаться, а для других, по сути, ничего не изменится.

Проблемы генетического тестирования сохраняются, пока наши знания о влиянии генов на болезнь остаются неполными. Сейчас было бы несправедливо, если бы страховые компании принимали решения на основе скудной генетической информации. Однако, когда картина станет куда более полной, многие проблемы отпадут сами собой.

У всех людей будет профиль, показывающий, к каким болезням они восприимчивы, а к каким — нет. Страхователям придется продавать свои страховки, если они хотят заработать, ведь человека с идеальным геномом не существует. Они должны будут продавать контракты людям, генетические риски которых известны, и делать это по разумной цене — иначе они разорятся. А государство может обеспечить особые условия для тех невезучих, кому достались в наследство редкие тяжелые мутации. Но умеренная генетическая дискриминация не разрушит систему.

«Наконец американцы могут воспользоваться преимуществами генетических исследований, не опасаясь, что их генетическую информацию используют против них самих»

Луиз Слотер, член палаты представителей США от GINA

**В сухом остатке
Страхование переживет
генетическую эру**

44 Патентование генов

Джон Салстон: «Последовательность генома — однозначный пример информации, которая должна находиться в свободном доступе»

В 2001 году биотехнологическая компания *Myriad Genetics* получила европейский патент номер EP699754. Патент покрывал генетическую последовательность гена BRCA1 и анализ на мутации, которые могут повысить риск развития рака груди на 80 %. Этот случай стал символом одного из самых непростых вопросов биологии: как права интеллектуальной собственности должны применяться к генетике.

Когда патент на BRCA1 был выдан, ученые из государственного сектора пришли в ярость. Команда, получавшая финансирование за счет благотворительности, сделала основную работу по выделению гена. Брюс Пондер, руководитель группы, заявил, что был в «100 метрах от финишной линии», когда компания *Myriad* заметила их прогресс, собрала миллионы на фондовом рынке для завершения последовательности и подала заявку на патент до того, как ее конкуренты смогли опубликовать результаты.

Хотя государственная группа вскоре опубликовала свою последовательность, патент *Myriad* имел приоритет. Компания получила монополию на тестирование гена BRCA1 (хотя попытка запатентовать BRCA2 провалилась, по крайней мере в Европе) и возможность требовать любые деньги за медицинскую услугу, способную спасти жизни тысяч женщин.

Как работают патенты Система патентования существует для того, чтобы изобретатели могли защитить свои доходы, не засекречивая информацию. В обмен на публикацию спецификаций изобретения владельцы патентов получают эксклюзивные права

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1993

Джеймс Уотсон покидает пост главы «Генома человека», поссорившись из-за патентования генов

1995

Открытие мутации BRCA1

на коммерческое применение продукта — обычно на 20 лет. Для того чтобы получить патент, заявка должна удовлетворять трем требованиям: изобретение должно быть новым, оригинальным и обладать потенциалом для коммерческого использования.

Эта система стимулирует компании инвестировать в исследования и разработки. Мало кто может поспорить, что люди, институты и корпорации должны иметь возможность защитить свои изобретения от недобросовестного использования. Лекарства, медицинские процедуры и диагностические анализы подпадают под патентное законодательство, и большинство ученых согласны, что прибыль от патента — награда за достижения и стимул для дальнейших исследований. Однако по части генов, белков и клеток возникают споры.

Организмы и клетки

Организмы, живущие в природе, нельзя запатентовать, однако в случае генетически модифицированных организмов все сложнее. В большинстве стран выдаются патенты на ГМ-растения — например, *Bt*-хлопок (см. главу 32) или рекомбинантный инсулин ГМ-бактерий. ГМ-животные вызывают споры, поскольку многие юристы сомневаются в том, что высшие организмы могут быть интеллектуальной собственностью. В Европе и Канаде выдан патент на онко-мышь (см. главу 33), широко используемую в исследованиях рака, но с жесткими ограничениями.

Патенты на ткани, например эмбриональные стволовые клетки, также находятся в темной зоне. Сами стволовые клетки нельзя запатентовать, потому что они встречаются в природе, но методы их выделения можно. Стандартный метод, разработанный Джеймсом Томпсоном из университета Висконсина, получил патент, но его оспорили на основании того, что он является очевидным. Патент отозвали, затем частично восстановили, и дело дошло до Верховного суда США, где через девять лет после начала разбирательств он был признан законным.

Встречающиеся в природе организмы нельзя запатентовать, потому что их открывают, а не изобретают. Но что насчет их частей? Защитники генетического патентования доказывают, что обнаружение генов — это нетривиальный процесс и еще недавно на него тратились годы. Патентная система поощряет вложения в такие исследования и способствует развитию генетической медицины.

2001

Компания *Myriad Genetics* получает патент на BRCA1

2006

Запатентовано более 4000 человеческих генов

2007

В Европе отменен патент *Myriad* на ген BRCA1

Критики патентования, включая нобелевского лауреата Джона Салстона, рассуждают иначе: геномы всех растений, животных и тем более *Homo sapiens* существовали задолго до того, как стало возможным их прочитать. Методы секвенирования являются новыми и инновационными, но сами гены — нет. Таким образом, должна существовать возможность патентовать генетические технологии, к примеру, методы картирования генов и зонды для проверки их наличия, но не сами гены. Они должны остаться общей собственностью человечества. В 1993 году Джеймс Уотсон покинул должность главы проекта «Геном человека» после ссоры с Бернадин Хили, директором Национального института здоровья США, из-за планов по генетическому патентованию.

Салстон, Уотсон и другие противники генетического патентования считают такую чрезмерную защиту интеллектуальной собственности злом, поскольку она препятствует исследованиям. Если нужно покупать лицензии на изучение определенных генов, то мало кто будет этим заниматься. Слишком широкая трактовка патентных прав также приведет к взлету цен на генетические продукты, например на анализ на BRCA1, которым владеет *Myriad*, что ограничит к нему доступ.

Более того, ученые, получающие средства от государства или благотворительности, обычно публикуют свои последовательности по мере их расшифровки, и неполадочные компании могут использовать эти бесплатные данные для ускорения своих про-

грамм по идентификации генов, а затем патентовать результаты. Именно в этом обвинили *Myriad*, и Крейг Вентер отметил иронию того, что ежедневная публикация данных проектом «Геном человека» помогла дельцам получить сотни патентов.

Патентные права пациентов

Для генетических открытий нужно сырье, и многие считают, что люди, донирующие ДНК и ткани для медицинских исследований, должны получать компенсацию. Однако с точки зрения закона такие доноры имеют очень мало прав. В 1970-х годах в клинике Калифорнийского университета лечился от лейкемии Джон Мур, и из его тканей была создана клеточная линия для исследования рака. Клиника запатентовала ткань в 1981 году, и Мур подал иск, чтобы получить часть прибыли. В 1990 году Верховный суд Калифорнии вынес решение против Мура на основании того, что выделенные из его организма с его согласия клетки больше не являются его собственностью.

Остановить захват земель

Когда в 1990-х генетическое секвенирование стало более-менее доступным, началась генетическая «золотая лихорадка», множество компаний и институтов принялись подавать патентные заявки на фрагменты человеческой ДНК — и тысячи этих заявок были одобрены. В 2006-м в журнале *Science* вышла статья о том, что было запатентовано более 4000 человеческих генов — почти пятая часть от общего числа. Многие

«Выдача слишком широких патентов мешает исследователям работать над сходными проблемами и, таким образом, тормозит развитие медицины. Это очень плохо для науки, но настоящими жертвами становятся пациенты»

Джон Эндерби, Королевское общество

из этих патентов принадлежат благотворительным или государственным организациям, и часто они подавались, чтобы помешать сделать это частным компаниям, — именно этого и надеялась добиться Хили, запатентовав результаты работы Национального института здоровья США. Но почти две трети принадлежат коммерческим структурам, а компания *Incyte* владеет почти 2000 патентов.

Однако ситуация меняется. В 2000-м президент Клинтон заявил, что человеческий геном сам по себе нельзя запатентовать, и тут же акции биотехнологических компаний упали в цене. Отношение к широкому генетическим патентам менялось еще сильнее после того, как уважаемые научные организации, включая Наффилдский совет по биоэтике и Королевское общество, заявили, что гены не являются изобретениями, а спекулятивные патенты мешают развитию медицины. Результат гонки по секвенированию генома человека между государственным и частным консорциумами и провалившаяся попытка компании *Celera* ограничить доступ к данным окончательно закрепили мнение, что гены — это всеобщее достояние.

Многие патенты были оспорены в суде и отменены. Другие, как патент *Myriad* на *BRCA1*, выжили, но в ограниченной форме. В 2004 году Европейское патентное ведомство заключило, что последняя заявка компании не была оригинальной, поскольку содержала данные, опубликованные ранее благотворительной командой. Патент отменили, однако в 2008-м компания подала пересмотренную заявку на анализы на определенные мутации гена, но не на сам ген, и восстановила патент. Такие судебные дела заставляют биотехнологические компании отказываться от патентования генов или агрессивно защищать уже существующие патенты. В конце концов, система интеллектуальной собственности применима к генетическим технологиям, но не к самим генам⁴.

⁴ В 2014-м Верховный суд США вынес единогласное решение, что гены не могут быть запатентованы, в результате чего несколько компаний помимо *Myriad* начали выпускать анализы на *BRCA1* и *BRCA2*. Это привело к новой волне судебных разбирательств, но *Myriad* не удалось сохранить монополию.

**В сухом остатке
Гены — это
не изобретения**

45 Мусорная ДНК

Манолис Дермитзакис, консорциум ENCODE: «Если думать о буквах, составляющих человеческий геном, как об алфавите, то гены — это глаголы. Мы работаем над тем, чтобы идентифицировать остальные грамматические элементы и синтаксис языка, необходимые нам для полного прочтения генетического кода»

Человеческий геном состоит из трех миллиардов пар оснований, букв ДНК, складывающихся в код жизни. Однако для записи 21 500 генов используется очень малая часть этих букв — не более 2%. Остальная ДНК, которая не создает белков, участвующих в химических реакциях жизни, долгое время оставалась загадкой. Из-за отсутствия функций ее называли «мусорной ДНК».

Однако существование длинных участков ДНК, не выполняющих никакой работы, не укладывается в эволюционный принцип. На копирование ДНК затрачивается энергия, и если бы большие участки мусорной ДНК были по-настоящему бесполезными, их бы вычистил естественный отбор. Аккуратный и экономичный геном особей, избавившихся от инертного генетического материала, давал бы им преимущество. Однако этого не произошло, а значит, мусорная ДНК для чего-то нужна.

Дополнительная подсказка была получена, когда проект «Геном человека» обнаружил много меньше генов, чем предсказанные 100 000. Конечное число оказалось слишком мало, чтобы объяснить все различия между человеком и животными. Таким образом, можно заключить, что геном — это не просто сумма генов. Если вычестить гены, останется мусорная ДНК, и сейчас ученые начали смотреть на нее по-новому.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1941

Открыто, что гены производят белки

1953

Идентификация структуры ДНК

Из чего состоит мусор? Происхождение мусорной ДНК было легко определить. Значительная ее часть когда-то принадлежала вирусам, ради размножения встроившим свой генетический код в наш геном. Считается, что человеческие эндогенные вирусы составляют примерно 8 % ДНК: их глава в книге человечества длиннее, чем глава генов.

Наследие наших вирусных предков также прослеживается в так называемых ретротранспозонах. Эти повторяющиеся участки ДНК, исходно вставленные вирусами, способны многократно копировать себя в человеческий геном при помощи фермента обратной транскриптазы. Наиболее распространенным классом являются длинные диспергированные повторы (LINE), и, по последним оценкам, они составляют 21 % человеческой ДНК. Короткие ретротранспозоны, из которых наиболее часто встречается класс *Alu*, составляют еще большую долю генома. Самые маленькие элементы — короткие тандемные повторы — используются для ДНК-дактилоскопии.

К другим типам некодирующей ДНК относятся интроны, разделяющие кодирующие белки участки генов, и центромеры и теломеры, расположенные в центре и на концах хромосом соответственно. Также существуют псевдогены — заржавевшие каркасы генов, которые были важны для наших предков, но разрушились в результате мутаций. В человеческом геноме можно найти сотни таких генетических «окаменелостей».

Чем занимается мусорная ДНК? В некотором смысле существование мусорной ДНК неудивительно: ДНК «эгоистична» и будет воспроизводиться вне зависимости от того, нужно ли это ее носителю. Но чтобы выдержать давление отбора, она, хотя бы частично, должна быть полезной. Биологическую важность мусорной ДНК доказывают примерно 500 ее участков, которые у разных видов практически не различаются. Скорее всего, они сохранились потому, что выполняют важную функцию.

Одна из гипотез заключается в том, что мусорная ДНК защищает гены. Если бы геном содержал только элементы, кодирующие белки, то в результате ошибок копирования они бы быстро сломались и стали бесполезными. Некодирующая ДНК создает буфер, снижающий вероятность повреждения важного гена. Другая идея тоже основана на копировании: мусорная ДНК может служить запасом, из которого эволюционируют новые гены.

1961

Открытие триплетного генетического кода

1984

Развитие генетической дактилоскопии

2001

Первые версии человеческого генома показывают удивительно небольшое количество генов

2007

Консорциум ENCODE выявил, что 9% генома переводится в РНК

Ископаемые гены

Часть нашей мусорной ДНК состоит из «псевдогенов» — последовательностей, которые когда-то были работающими генами, но потеряли способность создавать белки из-за того, что не использовались. Они представляют собой генетические ископаемые, раскрывающие историю эволюции не хуже, чем окаменелости.

Когда важные гены мутируют, они обычно вытесняются естественным отбором, поскольку вредят своему носителю. Но когда ген кодирует белок, который виду больше не нужен, этот принцип не работает. Животные, живущие под землей, например кроты, не будут страдать, если мутация выключит ген, отвечающий за зрение. Поскольку мутации происходят случайно, но с постоянной частотой, такие лишние гены со временем придут в упадок, но неработающие их версии в геноме сохранятся.

Хорошим человеческим примером является семейство генов *Vr1*, участвующих в обонянии. У мышей более 160 функционирующих генов *Vr1*, тогда как у людей всего пять. Мертвые гены *Vr1* не исчезли из человеческого генома — они стали окаменелостями, доказывающими наше родство с мышами.

При кроссинговере некоторые участки мусорной ДНК могут объединяться в полезных сочетаниях, и это делает сравнение с мусором в корне неверным. В самом деле, мусор мы выбрасываем, а не храним на случай, если он вдруг окажется полезным в будущем.

Сейчас понятно, что большая часть мусорной ДНК была так названа ошибочно: она выполняет специальные и очень важные функции. Она регулирует активность генов, посылая сообщения кодирующим частям генома о том, когда и как работать и когда лучше помолчать.

Наиболее очевидные доказательства ее биологической функции были получены консорциумом ENCODE («Энциклопедия элементов ДНК»). Этот международный проект по изучению работы генома в целом, а не только генов направлен на составление «списка деталей» ДНК, активных в организме. В пилотной фазе, завершившейся в 2007 году, было рассмотрено 30 миллионов пар оснований, или примерно 1 % всей ДНК.

ENCODE получил удивительные результаты. Хотя всего 2 % генома содержат гены, не менее 9 % переводятся в РНК, что указывает на биологическую активность. Только малая часть этой РНК является матричной РНК, в которой записаны инструкции для белков. Мусорная ДНК создает различные типы РНК, которые мы рассмотрим в главе 48. Эти молекулы, в свою очередь, изменяют синтез генов и белков и производят тонкую настройку человеческого метаболизма.

«Это больше не опрятный и аккуратный геном, который мы себе представляли. Только очень смелый человек посмеет назвать некодирующую ДНК мусором»

Джон Грилли, Медицинский колледж Альберта Эйнштейна

Такая настройка влияет на физиологию. Однобуквенные изменения ДНК, влияющие на риск развития заболеваний, были обнаружены не только в генах, но и в некодирующих областях. Скажем, редкая мутация в гене MC4R вызывает детское ожирение, но люди с нормальной версией также более склонны к полноте, если они наследуют распространенный вариант в окружающей мусорной ДНК. По-видимому, этот вариант расположен в области, регулирующей активность MC4R.

Различия в некодирующей ДНК также могут объяснить различия между видами. Примерно 99 % генов у шимпанзе и человека одинаковые, в отличие от всего 96 % мусорной ДНК. Поскольку мусорная ДНК более разнообразна, вполне вероятно, что именно она формирует такие чисто человеческие свойства, как интеллект и язык. Идея о том, что в геноме значение имеют только кодирующие белки участки, оказалась ошибочной.

**В сухом остатке
Мусор — это не хлам**

46 Вариация числа копий

Мэттью Херлс: «Каждый из нас несет уникальный профиль потерь и приобретений целых участков ДНК. Мы начали признавать, сколь огромный вклад это явление вносит в генетические различия между людьми»

Стало общим местом, что на генетическом уровне люди похожи на 99,9 %. Картирование человеческого генома показало, что хотя он содержит три миллиарда пар оснований, только 3 миллиона из них, или 0,1 %, различаются. Такие однобуквенные изменения называются однонуклеотидными полиморфизмами, или снипами (от английской аббревиатуры SNP). Незначительные генетические различия приводят к большим последствиям.

Однако эта оценка генетических различий оказалась неверной. Снипы — не единственные изменчивые участки ДНК. Целые гены и фрагменты генов могут быть удвоены, удалены, перевернуты и вставлены в геном. Новый тип изменчивости открыли в 2006 году. Он очень распространен и оказывает отнюдь не меньшее влияние на биологию и здоровье человека, чем снипы.

Такая вариация числа копий, которую иногда называют структурной вариацией, показывает, что среднее генетическое различие между двумя людьми вовсе не 0,1 %, как было рассчитано по снипам. На самом деле оно выше — 0,3 %. Это частично объясняет, почему такое небольшое число снипов дает столь огромное разнообразие: наши знания об изменчивости генома были неполными. Это открытие заставило пересмотреть, как ДНК делает каждого из нас — и наш вид — уникальным.

Дупликации и делеции Согласно стандартной модели генетики, каждый из нас наследует две копии генетической последовательности, по одной от каждого родителя. Однако исследовательская

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1941

Открыто, что гены
производят белки

1953

Идентификация
структуры ДНК

группа под руководством Мэттью Херлса из компании *Wellcome Trust Sanger* и Чарлза Ли из Гарвардской медицинской школы показала, что это упрощенный взгляд. Начав изучать геномы 270 человек, участвовавших в проекте составления карты гаплотипов (см. главу 19), они обнаружили, что парадигма двух копий не универсальна.

Примерно в 12 % генома огромные участки ДНК, размером от 10 000 до 5 миллионов пар оснований, иногда повторялись или отсутствовали. У большинства людей есть по две копии этих последовательностей, но у некоторых либо одна, либо ее вовсе нет, а у кого-то их несколько — случается, до десяти копий. Участки ДНК могут быть вставлены в стандартные места или задом наперед. Геномы очень различны не только по составу, но и по структуре.

Давно известно, что некоторые фрагменты человеческой ДНК иногда удваиваются (дуплицируются) или удаляются (что приводит к делециям), — так, удвоение хромосомы 21 приводит к синдрому Дауна. Однако считалось, что подобные изменения редки и всегда влекут за собой серьезные последствия. Сейчас же стало ясно, что такие вариации широко распространены. Более того, они встречаются чаще, чем снипы.

Иногда такая структурная вариация обходится без последствий — как и в случае снипов, генетическая функция никак не изменяется. Но бывает, что вариация связана с измененной физиологией или восприимчивостью к определенным заболеваниям. Вариации могут объяснить различия между видами: с учетом вариации числа копий мы сходны с шимпанзе только на 96 или 97 %, а не на 99 %, если считать по буквенному составу генома.

Изучение вариации числа копий

Первая волна полногеномного поиска ассоциаций, нового инструмента нахождения генов, влияющих на заболевания (см. главу 19), имела дело только со снипами. Осознание, что вариации числа копий не менее важны, изменило подход к исследованиям. В апреле 2008-го компания

Wellcome Trust объявила грант в 30 миллионов фунтов стерлингов на финансирование второй фазы проекта «Случай-контроль», который исследует два десятка заболеваний. Исследователи намерены не только изучать снипы, но и искать вариации числа копий.

1961

Открытие триплетного генетического кода

2001

Завершение черновых вариантов генома человека

2006

Открытие крупномасштабных вариаций числа копий

Число копий и болезни Наиболее интересные последствия вариации числа копий связаны с болезнями. Теперь, когда ученые знают об этом феномене, начинает появляться все больше информации о связи здоровья с делециями, дупликациями, вставками и инверсиями (переворачиванием участков ДНК задом наперед).

Некоторые африканцы несут несколько копий гена CCL3L1, являющегося одним из наиболее интересных примеров этого явления. Люди с высоким числом копий менее восприимчивы к ВИЧ. Пока точно неизвестно, почему и как это происходит, но предполагается, что дополнительные копии стимулируют синтез белка, необходимого для сопротивления ВИЧ. Это может дать новые подходы в борьбе с вирусом.

Другой пример связи между вариацией числа копий и болезнью — гены FCGR3B, малое число копий которых делает людей более восприимчивыми к аутоиммунному заболеванию волчанке. У пациентов с мелкоклеточным раком легких часто встречаются повторы гена EGFR. У людей из Юго-Восточной Азии часто встречаются множественные копии гена, делающие их устойчивыми к малярии. Исследование структурной вариации генов, работающих в мозге, показало возможные связи с 17 заболеваниями нервной системы, включая болезни Паркинсона и Альцгеймера.

Вариация числа копий также приоткрывает завесу тайны над генетическим происхождением двух наиболее загадочных заболеваний, связанных с генетикой, — шизофренией и аутизмом. Исследования близнецов и семей показали, что эти болезни наследуемые, однако поиск генетических вариантов и мутаций не дал результатов. Недавние исследо-

вания под руководством Джонатана Себата из лаборатории в Колд-Спрингс-Харбор показали, что эти заболевания могут быть связаны с вариацией числа копий, особенно спонтанными случаями, происходящими среди людей без семейной истории этих нарушений.

Делеции и дупликации в определенных «горячих точках» генома чаще встречаются у детей с расстройствами аутистического спектра, чем у других людей. У многих наблюдаются вариации, отсутствующие у их неаутичных родителей. В случае шизофрении группа Себата показала, что вариации числа копий встречаются у 15 % людей, у которых болезнью

Неизведанная генетическая территория

Проект «Геном человека» не дал нам исчерпывающую карту генетического кода. Он дал лишь усредненную последовательность, с которой ученые могут сравнивать ДНК отдельных людей и других видов. Исследования вариации числа копий обнаруживают часто встречающиеся участки ДНК, отсутствующие в этом среднем геноме. В работе 2008 года изучено всего восемь геномов, но было найдено 525 новых последовательностей, которые иногда встраиваются в генетический код. Еще большее число остается неоткрытым.

развилась во взрослом возрасте, и у 20 %, у которых болезнь проявилась в подростковом возрасте. Для сравнения, в контрольной группе эта цифра составила всего 5 %. Многие изменения числа копий, участвующих в обоих расстройствах, могут быть уникальными для конкретного человека, что может объяснить, почему было так сложно найти генетические корни этих состояний.

Эти открытия меняют взгляд ученых на генетическое разнообразие. Как сказал Херлс, «изменчивость, которую ученые наблюдали раньше, была лишь верхушкой айсберга, тогда как его основная часть скрыта под водой». Этот огромный запас изменчивости только начинает раскрывать свои секреты, но наука знает, что он существует.

«Насколько нам известно на сегодняшний день, вариация числа копий является наиболее распространенной причиной аутизма»

**Артур Бодэ,
Медицинский колледж Бейлора**

В сухом остатке

Гены различны не только по составу, но и по структуре

47 Эпигенетика

Маркус Пембри: «Наш взгляд на наследование меняется. При обычном развитии и обычной жизни невозможно отделить влияние гена от влияния окружающей среды. Они неразрывно связаны»

Осенью 1944-го железнодорожные рабочие в оккупированных немцами Нидерландах устроили забастовку, чтобы помочь антигитлеровской коалиции. Когда атаки британцев и американцев не принесли результата, нацисты отомстили, перекрыв доставку продуктов. От голода погибло не менее 20 000 голландцев.

Влияние *Hongerwinter*, или «Голодной зимы», ощущалось много лет после освобождения страны. Дети женщин, беременных во время голода, страдали от проблем со здоровьем сильнее прочих: диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания. Даже их внуки рождались с пониженным весом. Если вред, нанесенный здоровью первого поколения, можно объяснить недоеданием в утробе матери, то ко времени рождения второго поколения Нидерланды были богатой страной. Однако наследственный эффект сохранился.

История голландского голода не уникальна. Деревня Оверкаликс на севере Швеции хранит подробные исторические записи об урожаях, рождениях и смертях, что позволило Маркусу Пембри из лондонского Института детского здоровья исследовать связь продолжительности жизни и качества питания. Он обнаружил, что если мальчики росли в годы достатка, то их внуки умирали в более раннем возрасте. Дополнительный анализ показал, что это связано с предрасположенностью к диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям и такой эффект передается по мужской линии.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1802

Ламарк предлагает теорию наследования приобретенных признаков

1990-е

Идентификация эпигенетических эффектов у мышей

Оба примера показывают, что на здоровье людей влияет рацион их бабушек и дедушек. Однако, согласно традиционной эволюционной теории, это невозможно. Приобретенные признаки не должны наследоваться — это ламаркианская ересь, переставшая быть модной во времена Дарвина.

Генетическая память Голландский и шведский случаи можно объяснить явлением эпигенетики, благодаря которому геном «помнит» воздействие окружающей среды. В норме такие эпигенетические эффекты действуют только в соматических клетках взрослых организмов, выключая или регулируя активность генов. Однако некоторые могут повлиять на сперматозоиды и яйцеклетки и передаться следующим поколениям. Как оказалось, приобретенные признаки могут перейти к потомкам.

Самоубийство

Эпигенетические эффекты могут объяснить, как ужасный жизненный опыт влияет на человеческое поведение, увеличивая риск депрессии и даже самоубийства. Команда под руководством Моше Сзифа из Университета Макгилла исследовала ДНК из мозга 13 мужчин, покончивших жизнь самоубийством. Оказалось, что их генетические последовательности были нормальными, однако эпигенетическое программирование отличалось от того, что наблюдалось у мужчин, погибших по другим причинам. У всех исследованных мужчин было тяжелое детство, что могло запустить эти эпигенетические изменения. Профессор Сзаф заключил, что «изменение эпигенетических маркеров могло быть вызвано жестоким обращением в детстве».

Эпигенетика обязана своей приставкой греческому слову «над» или «на», и обычно она основывается на двух механизмах. Первый — это метилирование, процесс, который уже встречался нам в главе 29. В ходе метилирования к основанию ДНК цитозину, или Ц, присоединяется метильная группа, в результате чего ген отключается. Второй механизм — это модификация хроматина, смеси ДНК и гистонов (специальных белков), из которого состоят хромосомы. Изменение структуры хроматина меняет доступность генов для образования РНК и белков. В обоих случаях

2002

Продолжительность жизни в Швеции объяснена эпигенетическим наследованием

2004

Одобрение первого эпигенетического лекарства

2008

Идентификация эпигенетических маркеров в головном мозге самоубийц

последовательность ДНК не меняется, но изменения ее организации могут передаваться потомству.

Эпигенетические процессы необходимы для нормального роста, развития и метаболизма. Каждая клетка содержит полный набор генетических инструкций, необходимых для каждого типа тканей, и эпигенетика определяет, какие из этих инструкций используются в нужное время и в нужном месте. Благодаря ей гены, необходимые для быстрого деления клеток зародыша, отключаются во взрослом организме и не вызывают рак. Эпигенетика также контролирует работу генов, указывающих клеткам, принадлежат ли они к мозгу или почке.

Эпигенетические эффекты позволяют воспитанию направлять природу, изменяя ответ генов на окружающую среду. Это ярко продемонстрировали эксперименты на мышах: изменение рациона беременных самок влияло на окраску шкурок их потомства за счет метилирования генов. Это явление может объяснить тот удивительный факт, что многие клонированные животные отличаются от своих родителей по окраске. Хотя их геномы идентичны, их эпигеномы различаются.

В норме такие эпигенетические изменения удаляются из генома в ходе эмбрионального развития и не передаются потомству. Но иногда они сохраняются и меняют здоровье и поведение на многие поколения вперед. Это может объяснить, что произошло в Нидерландах и Швеции. Рацион родителей изменил эпигенетическую программу детей и внуков и модифицировал метаболизм для адаптации к условиям питания, что, в свою очередь, повлияло на здоровье потомства.

Значение эпигенома Как и в случае вариации числа копий и мусорной ДНК, ученые только начинают осознавать, что эпигенетические эффекты не менее важны для биологии, чем обычные генетические мутации. Известно несколько канцерогенных химических веществ, которые не влияют напрямую на ДНК. Они вызывают эпигенетические явления, выключая важные опухолевые супрессоры или изменяя структуру хроматина и включая онкогены.

Эпигенетика виновата и в том, что, когда раковые клетки делятся, их потомство тоже раковое. Понимание того, как работают эти процессы, может дать новый подход к медицине. В 2004 году Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США одобрило препарат «Визада», борющийся с раком за счет удаления метилирования.

Проект «Эпигеном человека», недавно запущенный европейским консорциумом, должен дать нам больше эпигенетических методов лечения. Цель — картирование всех возможных метилирований всех генов во всех тканях. Уже осуществлен пилотный проект для главного комплекса гистосовместимости — кластера генов на хромосоме 6, влияющего на иммунный ответ.

Стволовые клетки

Хотя эмбриональные стволовые клетки могут развиваться в любую ткань, их генетический код не отличается от кода любой взрослой специализированной клетки. Их уникальная гибкость может объясняться эпигенетикой. Взрослые клетки кожи или кости содержат полный набор инструкций для создания любого типа клеток, но большинство из них эпигенетически выключены. Только в эмбриональных стволовых клетках все гены, необходимые для плюрипотентности, не метилированы и активны.

Недавно стало возможным перепрограммировать взрослые клетки в плюрипотентные (см. главу 35), но только путем замены молчащих генов на их активные копии, что может привести к раку. Этой опасности можно избежать, перепрограммируя эпигеномы клеток, а не их геномы.

После идентификации сайтов метилирования станет возможным соотнести их с заболеваниями аналогично тому, как это делается со снипами. Может оказаться, что эпигеномы важнее для врачей, чем геномы. Как показала ранняя история генной терапии, в живых организмах генетический код очень сложно исправлять; по сравнению с этим удаление метилирования — простая задача. Возможно, вскоре лекарства будут использовать этот естественный метод генетического контроля для лечения и предупреждения заболеваний.

**В сухом остатке
Геном запоминает**

48 РНК-революция

Крис Хиггинс, Совет по медицинским исследованиям Великобритании: «РНК-интерференция является простым инструментом манипуляции генами в лаборатории и потенциально способна позволить изменять работу генов для лечения таких болезней, как вирусные инфекции и рак»

ДНК считалась царицей нуклеиновых кислот с момента открытия Фридрихом Мишером и особенно после того, как Фрэнсис Крик и Джеймс Уотсон расшифровали ее структуру. Из нее состоят гены — инструкции для жизни.

Рибонуклеиновые кислоты рядом с ДНК выглядят скромнее: они будто на побегушках у ДНК. РНК служат сигнальными молекулами, исполняющими приказы своего хозяина, и курьерами, собирающими аминокислоты для того, чтобы ДНК могла выразить свой гений в создании белка.

Однако выяснилось, что роль РНК куда интереснее, чем полагало первое поколение молекулярных биологов. В самом деле, она настолько интересна, что некоторые ученые теперь заявляют о необходимости пересмотреть старшинство двух нуклеиновых кислот, которые на пару управляют всей жизнью на Земле. ДНК может содержать основную информацию генома, но ее химическая сестра определяет свойства организмов и их жизненный цикл. РНК отнюдь не пассивна: это динамичная и гибкая молекула, принимающая десятки форм, роли которых наука только начинает раскрывать. Возможно, что именно РНК — источник всей жизни.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1869

Фридрих Мишер открывает ДНК и РНК

1960

Показано, что матричная РНК служит «адаптерной молекулой»

Многогранность РНК Мы уже встречались с базовым типом РНК — одонитевой матричной РНК (мРНК), в которую переводится (транскрибируется) ДНК и которая переносит инструкции для создания белков. Однако мРНК составляет лишь 2 % всей РНК.

Даже в синтезе белков участвуют еще несколько типов РНК. Важные части мРНК — экзоны — разделены участками бессмыслицы, известными как интроны. Состоящая из РНК структура сплайсосома вырезает интроны и сшивает экзоны в осмысленное сообщение. Оно затем переносится в клеточные рибосомы, или «заводы» по производству белка, которые также состоят преимущественно из еще одного специализированного типа РНК — рибосомальной РНК. Крестообразная транспортная РНК идентифицирует и собирает аминокислоты для сборки белковой цепочки.

РНК служит не только для изготовления белков. Она также принимает форму молекул микроРНК, представляющих собой нити длиной от 21 до 23 оснований. Они транскрибируются с ДНК, но не кодируют белки, а контролируют работу генов. Они включают и выключают гены, регулируя их активность и, следовательно, количество производимого белка. Они объясняют многие аспекты человеческой жизни.

Происхождение жизни

На вопрос, как на Земле примерно четыре миллиарда лет назад появилась жизнь, ответа пока нет. Согласно одной из наиболее правдоподобных гипотез, первые самовоспроизводящиеся живые существа были основаны на РНК. Она проще, чем ДНК, поскольку обычно состоит из одной нити и способна не только копировать саму себя, но и катализировать реакции других молекул. Такие

рассуждения заставили Фрэнсиса Крика и американского микробиолога Карла Вуза предположить, что примитивные «рибо-организмы» использовали окружающие химические вещества для создания копий самих себя. Впоследствии жизнь двинулась за пределы «мира РНК» и стала использовать для кодирования генетической информации более стабильную молекулу ДНК.

1967

Карл Вуз предлагает гипотезу, согласно которой РНК лежала в основе первых форм жизни

1990-е

Открытие РНК-интерференции

2007

Консорциум ENCODE доказывает, что ДНК переводится в РНК в большем количестве, чем предполагалось

Существуют тысячи типов человеческой микроРНК — общее число может превысить число генов. Каждая из них способна регулировать не только активность отдельного гена, но и целых групп генов и других молекул РНК. Это означает, что несколько микроРНК способны тонко манипулировать работой гена, добиваясь практически любых результатов. Они позволяют относительно небольшому числу генов, многие из которых идентичны животным, растительным и даже бактериальным, создавать такие сложные структуры, как головной мозг. Существуют данные, что количество микроРНК увеличивается по мере усложнения организма. Хотя у людей всего на пару тысяч генов больше, чем у круглых червей, микроРНК у нас в несколько раз больше. По-видимому, эти молекулы отвечают за создание более сложных форм жизни.

РНК-интерференция Поняв важность РНК, можно понять причины болезни и найти способ лечения — в первую очередь через процесс, известный как РНК-интерференция. Считается, что это естественное явление, которое впервые было обнаружено у растения петунии в начале 1990-х годов, эволюционировало как защита от вирусов. РНК-интерференция стала одним из наиболее перспективных направлений медицины, причем это произошло настолько быстро, что два ее пионера, Эндрю Файр и Крейг Меллоу, получили Нобелевскую премию по медицине всего через восемь лет после публикации их ключевой работы.

РНК-интерференция полагается на двухцепочечные молекулы РНК, известные как малые интерферирующие РНК (миРНК), длиной примерно в 21 основание. Работая с круглыми червями, Файр и Меллоу обнаружили, что введение в клетки миРНК с последовательностью, идентичной последовательности мРНК, влияет на активность исходных генов и приводит к снижению производства белка.

Оказалось, что внутри клетки миРНК распадаются на две нити, которые затем связываются с мРНК с такой же последовательностью. Помеченные таким образом мРНК разрушаются клеточными ферментами. Инструкции для производства белков, которые они несут, уничтожаются, и синтез белка останавливается.

Медицинский потенциал метода заключается в его способности очень точно и целенаправленно воздействовать на конкретные гены и их белки. Можно синтезировать 21-буквенные РНК с последовательностью, совпадающей с конкретными инструкциями мРНК, что приведет к ингибированию производства одного белка, но не повлияет на все остальные. Таким образом, РНК-интерференцию можно использовать для выключения вредных генов — например, стимулирующих рак, — не влияя при этом на химию здоровых клеток. Она также позволяет ученым манипулировать активностью генов в лаборатории и изучать их работу.

Пока РНК-интерференционных лекарств не существует, но они активно разрабатываются. В клинических испытаниях оценивают лечение возрастной дегенерации желтого пятна, распространенной формы слепоты, вызываемой избыточным синтезом

белка в глазах. В другом исследовании было показано, что миРНК могут сделать клетки рака груди в 10 000 раз более восприимчивыми к химиотерапии, отключив гены сопротивления лекарству «Таксол». Ученые надеются использовать этот метод для борьбы с ВИЧ, отключив ген, необходимый вирусу для размножения.

По мере того как наука узнает все больше о роли генов и их белков в заболеваниях, РНК-интерференция становится все более привлекательным методом. Она обещает предоставить клиническим генетикам точный инструмент отключения генов, о котором они давно мечтали.

РНК-интерференционный контрацептив?

Одним из перспективных применений РНК-интерференции является разработка противозачаточных таблеток, не полагающихся на гормоны. Зев Вильямс из бостонской больницы Бригэма показал, что метод можно использовать для отключения гена ZP3, активного в яйцеклетках перед овуляцией. Когда ZP3 не работает, у формирующихся яйцеклеток отсутствует внешняя мембрана, с которой должен связаться сперматозоид для оплодотворения.

Поскольку ZP3 работает только в развивающихся яйцеклетках, метод должен быть обратимым: неразвитые яйцеклетки затронуты не будут, и после того, как женщина перестанет принимать препарат, у нее начнется нормальная овуляция. Помимо этого, у лекарства не будет побочных эффектов, поскольку ZP3 в других типах клеток неактивен.

В сухом остатке
РНК командует геномом

49 Искусственная жизнь

Крейг Вентер: «Я хочу отправиться в неизведанные места, к новой фазе эволюции, в день, когда один ДНК-вый вид может сесть за компьютер и создать другой. Я хочу показать, что мы понимаем программное обеспечение жизни, создав новую искусственную жизнь»

Mycoplasma genitalium — бактерия, живущая в уретре человека, где она иногда вызывает слабую, передающуюся половым путем инфекцию. До недавнего времени ее единственным отличием был самый маленький геном из всех свободно живущих бактерий. Но это изменилось, когда она стала шаблоном для первой попытки создания искусственной жизни.

Перспектива одушевления неживой материи давно интересовала человечество, как показывает непреходящая популярность «Франкенштейна» Мэри Шелли. Проект Крейга Вентера, одиозного ученого, руководившего частным проектом по секвенированию человеческого генома, обещает превратить эту идею из фантастики в реальность.

С 1999 года Вентер изучал *M. genitalium* с целью идентифицировать качества «минимального генома» — наименьшего набора генов, необходимого для поддержания жизни. И он получил ответ: бактерия может выжить с 351 геном из ее 485. Теперь он собирается синтезировать такой организм в лаборатории при помощи созданного человеком генетического кода. Если у него получится, то жизнь будет сотворена из химических веществ в пробирке. Как отметил один из критиков Вентера, «у Бога появился соперник».

Создание Синтии Вентер называет организм, который он планирует создать, *Mycoplasma laboratorium*, но антибиотехнологическая организация *ETC Group* придумала более запоминающееся

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1999

Крейг Вентер (р. 1946) запускает проект минимального генома

2002

Исследователи с нуля собирают вирус полиомиелита

Биоошибка

Хотя мышиная оспа родственна вирусу натуральной оспы, подхватившие ее грызуны обычно переносят ее легко. Однако это изменилось, когда в 2001 году ученые из Австралийского национального университета ввели в вирус маленькую генетическую модификацию. Исследователи не собирались делать патоген более болезнетворным — они исследовали контрацептивную вакцину, — но генетическое изменение привело к бедственным последствиям. Все животные в эксперименте погибли, став жертвами не биотерроризма, но биоошибки.

Критики синтетической биологии утверждают, что если такой несчастный случай может произойти при изменении в микроорганизме всего одного гена, то создание целых геномов с нуля грозит глобальной катастрофой. Сторонники доказывают, что такие организмы не покинут лабораторию до тех пор, пока не будет доказана их безопасность, а те, кому это удастся, не смогут выжить в природе.

название — Синтия. Она не будет самым первым синтетическим организмом: Экард Виммер из университета в Стоуни-Брук (штат Нью-Йорк) собрал геном вируса полиомиелита, а команда Вентера воссоздала с нуля геном другого вируса, Phi-X174. Однако вирусы — простые объекты для синтетической биологии. У них очень маленькие геномы, и поскольку для размножения им необходимо встраиваться в другие клетки, они не считаются истинно живыми.

Хотя геном Синтии в 18 раз длиннее, чем геном любого вируса, для ее оживления понадобится другой живой организм. Ее геном будет собран в лаборатории, но так как ученые пока не способны воспроизвести сложную клеточную машинерию, существующую за пределами ядра, искусственный геном придется перенести в «пустую» клетку другой бактерии. В 2007 году Вентер показал, что такая трансплантация возможна, пересадив геном одной бактерии *Mycoplasma* в клетку ее близкой родственницы. Геном клетки-хозяина перестал работать, и фактически один вид превратился в другой. Если использовать такой же метод для переноса синтетического генома, получится искусственный организм.

2003

Команда Вентера воссоздает с нуля полный геном фага Phi-X174

2007

Команда Вентера создает синтетическую хромосому и пересаживает хромосому от одного организма другому

Путешествие «Чародея II»

Помимо генетики Крейг Вентер увлекается мореплаванием, и со временем он объединил две свои страсти в единый инновационный проект, который, как он надеется, поможет в создании искусственной жизни. В 2007 году Вентер опубликовал первые результаты глобальной океанической экспедиции по сбору образцов на яхте «Чародей II», в ходе которой были собраны миллионы микроорганизмов вдоль побережий Америки.

Цель состояла в открытии новых видов, часть из которых, возможно, способна производить водород или накапливать углекислый газ. Гены таких микроорганизмов можно встроить в синтетические живые организмы, что позволит бороться с глобальным потеплением и синтезировать экологически чистое топливо.

Следующий этап — создание синтетического генома — также был завершен. Вентер из ДНК в пробирке воссоздал единственную кольцевую хромосому *M. genitalium*, состоящую почти из 583 000 пар оснований. Код бактерии разделили на 101 участок, или «кассету», длиной от 5000 до 7000 нуклеотидов и заказали эти компоненты у компаний, синтезирующих короткие последовательности ДНК. После сборки геном был идентичен геному дикой бактерии во всем, кроме одного важного аспекта: единственный ген, позволяющий *M. genitalium* заражать клетки млекопитающих, был нокаутирован во избежание несчастных случаев.

* Вентер создал искусственную самовоспроизводящуюся бактерию, которую он назвал *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, в 2010 году.

На момент написания книги осталось лишь успешно перенести синтетическую хромосому в бактериальную оболочку. У полученного организма будет природное аппаратное обеспечение, но все программы будут написаны в лаборатории*.

Использование во благо и во вред Эксперименты Вентера с синтетической биологией имеют две цели. Первая, интеллектуальная, — понять, что отличает живое от неживого. Вторая, практическая, — обратить синтетическую биологию в инструмент для создания полезных для человечества организмов.

Водород, производимый некоторыми бактериями, считается одним из источников энергии будущего, поскольку при сгорании выделяет только воду. Вентер планирует использовать синтетическую биологию для разработки организмов, выделяющих это чистое топливо естественным путем. Его работы частично финансируются Министерством энергетики США. Помимо этого, он планирует создать организмы, поглощающие и перерабатывающие токсические отходы, которые в природе бактериями не разлагаются, а для борьбы с глобальным потеплением — организмы, впитывающие углекислый газ из атмосферы.

Генетическая инженерия существующих бактерий поможет решить эти технологические задачи, но она ограничена естественными свойствами микроорганизмов. Но если она сработает, то синтетическая биология откроет возможности создания с нуля геномов, выполняющих конкретные задачи.

Однако любую технологию можно использовать как во благо, так и во вред. Не касаясь моральных возражений тех, кто считает неправильным вмешиваться в жизнь, злоупотребление синтетической биологией вызывает опасения. Как признал коллега Вентера Гамильтон Смит, после того как команда воспроизвела геном вируса Phi-X174, «мы могли бы сделать геном оспы». Смертельный патоген, уничтоженный в природе, может быть воскрешен биотеррористами или государством-изгоем.

Не менее пугающей является перспектива «биоошибки» — случайного создания микроба с повышенной болезнетворностью или инфекционностью, против которого у нас не будет никакой защиты. Некоторые биологи призывают к временному мораторию на такие исследования до тех пор, пока не будут разработаны протоколы безопасности, как это сделали в 1970-х на конференции в Азиломаре для рекомбинантной ДНК (см. главу 10).

Часть из этих страхов необоснованные — во всяком случае, пока. Вентер на 18 месяцев приостановил свои исследования, чтобы независимая комиссия по этике могла оценить его работу. А организмы, которые он создаст, настолько слабые, что не способны выжить за пределами лаборатории. Генетическая инженерия бактерий существует уже более тридцати лет, и до сих пор не зарегистрировано ни одного серьезного инцидента. Но по мере развития эта технология будет создавать как проблемы и угрозы, так и новые возможности. Продвигаться вперед нужно с осторожностью.

В сухом остатке
Искусственная
жизнь не за горами

50 Нормы не существует

Роберт Пломин: «В общем случае нельзя говорить о том, что заболевание либо есть, либо его нет, — в реальности существует количественная изменчивость и непрерывный спектр»

Описанные в этой книге открытия показывают, что наши геномы влияют практически на все аспекты человеческой жизни и опыта. На базовом уровне вида ДНК и РНК объясняют, почему мы люди, а не шимпанзе, мыши или плодовые мушки. Эволюционировавшие генетические изменения дали *Homo sapiens* такие способности, как язык и абстрактное мышление, хотя пока мы плохо понимаем, как это работает.

В пределах человеческого вида генетическая изменчивость также лежит в основе разнообразия. Она вносит вклад в индивидуальность каждого человека. На распространенные заболевания, такие как рак и болезни сердца, влияют десятки генетических вариантов. Другие варианты определяют форму нашего тела, внося вклад в рост, вес и внешность, а еще больше формируют наши умы. Хотя пока наука нашла всего несколько аллелей, участвующих в становлении интеллекта, поведения и характера, никто не сомневается, что они существуют. Каждый человек определяется унаследованным генетическим кодом — до определенной степени.

Если вы не однояйцевый близнец, то ваш генетический код уникален. Но генетические вариации в ДНК, число копий, РНК и эпигенетическое программирование, вместе формирующие эксклюзивные генетические профили, сами по себе не редки. Абсолютное их большинство встречается повсеместно — их делают уникальными специфические конфигурации и окружающая среда, в которой они существуют. В результате мы все разные.

СТРЕЛА ВРЕМЕНИ

1953

Расшифрована структура ДНК

1990-е

Идентификация методом анализа сцепления первых редких мутаций, приводящих к болезням

Это означает, что лишь очень малая доля человеческой генетической изменчивости ненормальна. Или, если посмотреть на это с другой стороны, почти все нормально. Существуют консервативные генетические последовательности, без которых здоровая жизнь невозможна, но большая часть нашей ДНК нестандартна, и отклонение является обычным делом. У нас у всех есть генетические отклонения, и здесь нет такого понятия, как норма.

Генетический спектр Всего несколько редких заболеваний являются результатом генетического предопределения, неизбежным проявлением единичных патологических мутаций. Остальные, наравне с такими признаками, как интеллект, зависят от сотен распространенных вариантов, каждый из которых встречается у миллионов, если не миллиардов людей и работает совместно с условиями среды и другими генами и генетическими процессами.

Например, недавно была открыта аллель, увеличивающая вероятность развития рассеянного склероза, причем она встречается у 90 % представителей европеоидной расы. У двух третей людей есть хотя бы одна копия «толстого» варианта гена FTO. Это стандартные варианты, которые сами по себе ничего плохого не делают. В самом деле, часть из них, скорее всего, дает нам защиту от одного заболевания, при этом слегка увеличивая риски другого, как это наблюдалось для защиты от диабета и одновременного увеличения predispositionности к раку.

Спектр аутизма

Ярким примером непрерывных состояний, на которые влияет генетика, является аутизм. Он проявляется настолько поразному, что обычно рассматривается не как единое явление, а как расстройства аутистического спектра.

На одном конце спектра находится тяжелое расстройство, характеризующееся социальной неприспособленностью, сложностями в общении и повторяющимся, монотонным поведением. На другом конце

спектра синдром Аспергера, при котором люди живут независимо, и большинство из них считают себя просто немного иными, пусть и слегка эксцентричными.

У некоторых встречается только один из трех симптомов тяжелого расстройства, а у многих людей проявляются слабые версии всех трех признаков. Аутизм и влияющие на него гены — это проявление нормальной человеческой изменчивости.

2001

Первые версии человеческого генома показывают удивительно небольшое количество генов

2006

Открыты вариации числа копий

2007

Полногеномный поиск ассоциаций идентифицирует распространенные генетические варианты, связанные с болезнями

Мы существуем в спектре нормальной человеческой изменчивости. Генетика редко работает по принципу «все или ничего», когда наследуется определенный признак или болезнь просто потому, что унаследован какой-то ген. Это обычно подвижная шкала, на которой генетические сочетания объединяются с факторами среды и дают разные количественные эффекты.

Примеры — чтение и математические способности. На них влияет генетическая изменчивость, однако, как показал американский профессор Роберт Пломин, не существует генов, оказывающих определяющее воздействие на дислексию или дискалькулию, а уж тем более генов, вызывающих неизбежные сложности при обучении. Скорее всего, десятки генов вносят каждый свой вклад в гуманитарные и математические таланты. Генетические профили создают спектр способностей — лишь несколько людей одарены, большинство в той или иной степени способно разобраться в предмете, а несколько действительно неспособны понять предмет.

«Одним из выводов является то, что ненормальное нормально, — пишет Пломин. — То, что мы называем нарушением, просто является одним концом нормального распределения генетических и природных воздействий». Не стоит думать, что у некоторых людей есть генетические проблемы, тогда как все остальные нормальные. У нас у всех есть генетические патологии — просто у всех они разные.

Инженерия среды То, что все генетические воздействия на здоровье и поведение очень незначительные и интерактивные, заставляет сделать вывод: попытки лечения и предупреждения заболеваний за счет изменения генома часто будут бесполезными. Опыт геной терапии показывает, насколько трудно исправить даже единичные мутации. Как только мы начнем рассматривать такие заболевания, как диабет, в котором десятки нормальных вариантов увеличивают риск на несколько процентов каждый, идея о модификации их всех начинает казаться фантастической. Даже если бы этого можно было достичь, результат может оказаться нежелательным: поскольку эти варианты распространены, то, скорее всего, они обладают полезными функциями. Неосторожные манипуляции могут привести к тяжелому побочному эффекту.

Однако это не означает, что генетические открытия бесполезны, — совсем наоборот. В большинстве случаев гены работают не в одиночку, а вместе с окружающей средой. Поняв, как работает одна переменная, мы поймем, как влияет другая, и если первую контролировать сложно, то вторая более податлива. Изучая влияние генетики на организм и интеллект, наука может получить ценные знания о том, какие негенетические факторы важны и как их изменить.

Женщины, генетически предрасположенные к раку груди, могут чаще проходить обследования, а люди с риском диабета могут избегать определенных продуктов питания. Также будут созданы терапии, основанные на знании генов конкретного пациента. Аутизм и дислексию можно будет подразделить на генетические подтипы и для

Ожирение

Традиционным оправданием избыточного веса была «широкая кость». Открытие гена FTO дало другое объяснение — «широкие гены». Люди, наследующие одну из двух версий гена, на 70 % чаще имеют избыточный вес. Один из шести людей с наиболее уязвимым генотипом в среднем весит на 3 кг больше, чем люди с минимальным риском, и у них на 15 % больше жира. Однако FTO — это не ген

ожирения. Он лишь незначительно влияет на спектр риска ожирения, который также зависит от физической культуры и рациона. Если у вас «худой» генетический профиль, диета из пиццы и гамбургеров все равно приведет к лишнему весу. И многие люди с «толстым» вариантом имеют стройную фигуру благодаря здоровому питанию и регулярной физической нагрузке.

каждого из них разработать специальную программу обучения. Лекарства также могут изменять биохимическое окружение, в котором работают опасные гены. Все эти подходы, которые можно грубо назвать «инженерией окружающей среды», в геномной эре зачастую будут более эффективны, чем генетическая инженерия и генная терапия.

Нормальность большинства генов, влияющих на распространенные заболевания, не означает, что с ними нельзя ничего сделать. Их идентификация позволит науке исследовать эти болезни с позиции знания, а значит, с позиции силы.

В сухом остатке
Генетическая изменчивость
непрерывна

Словарь терминов

Caenorhabditis elegans Вид микроскопических круглых червей, часто используемых в генетических исследованиях.

Drosophila melanogaster Вид плодовой мушки, часто используемой в генетических исследованиях.

НарМар См. карта гаплотипов.

SRU Ген Y-хромосомы, определяющий мужской пол зародыша.

Аллель Альтернативный вариант гена. У живых существ обычно две аллели каждого гена, причем они могут различаться.

Аминокислоты Молекулы, из которых состоят белки. Во всех живых существах используется 20 аминокислот, инструкции для которых содержатся в кодонах, или триплеттах, ДНК и РНК.

Аутосома Неполовая хромосома, у которой всегда есть пара. У человека 22 пары аутосом.

Белок Крупное органическое соединение, представляющее собой длинную цепочку аминокислот. Многие белки являются ферментами, катализирующими химические реакции в клетках. Другие выполняют структурные функции, как, например, коллаген.

Вариация числа копий Различающиеся среди людей удвоение или удаление последовательностей ДНК.

Гамета Репродуктивная клетка, содержащая только половину полного набора хромосом. У людей это яйцеклетки и сперматозоиды, содержащие по 23 неспаренные хромосомы.

Гаплотип Подраздел хромосомы, на который не влияет рекомбинация. Гаплотипные блоки отвечают за генетическое сцепление.

Ген Единица наследования. Обычно определяется как участок ДНК, содержащий код белка, но определение расширяют для включения ДНК, несущей другие генетические инструкции.

Генетика поведения Исследование генетических факторов, влияющих на немедические признаки, например интеллект или характер.

Генетический дрейф Эволюционный процесс, благодаря которому гены могут становиться более или

менее распространенными без давления естественного отбора.

Генетический отпечаток пальца Повторяющийся участок ДНК, позволяющий идентифицировать личность. Используется в криминалогии.

Генная терапия Медицинский метод коррекции генов, вызывающих болезни. Обычно использует генетически модифицированный вирус.

Геном Полный генетический код организма.

Генотип Генетический профиль особи. Может относиться к одной или разным аллелям.

Гетерозигота (прим. гетерозиготный) Особь с двумя разными аллелями гена или последовательностями ДНК.

Гомозигота (прим. гомозиготный) Особь с двумя одинаковыми аллелями гена или последовательностями ДНК.

Двойная спираль См. ДНК.

ДНК Дезоксирибонуклеиновая кислота, молекула, несущая генетические инструкции большому числу живых организмов. Имеет форму двойной спирали.

Доминантная аллель Аллель, которая всегда экспрессируется, даже если она отличается от другой аллели, как в гетерозиготах.

Естественный отбор Основной процесс эволюции, благодаря которому организмы, несущие полезные мутации, обладают большим количеством потомков.

Импринтинг гена Процесс маркировки гена для его экспрессии по материнскому или отцовскому типу.

Интроны Некодирующие участки ДНК, разделяющие кодирующие участки, или экзоны, генов.

Исследование близнецов Метод генетических исследований, в котором однояйцевых близнецов, несущих идентичную ДНК, сравнивают с разнояйцевыми близнецами, ДНК которых идентична только пополю.

Карта гаплотипов (НарМар) Карта распространенных гаплотипов нескольких этнических групп, активно используемая для генетических исследований.

Клетка зародышевой линии Взрослая клетка, из которой образуются гаметы.

Клон 1. Участок ДНК, воспроизведенный в бактерии для изучения или секвенирования. 2. Организм, созданный путем копирования ДНК взрослого организма и переноса ядра соматической клетки.

Кодон (триплет) Последовательность трех оснований ДНК или РНК, кодирующая аминокислоту.

Матричная РНК (мРНК) Адаптерная молекула, в которую переводится кодирующая белки ДНК; переносит инструкции для синтеза белка.

Мейоз Процесс деления клетки, в результате которого образуются гаметы. Клетки, образовавшиеся в результате мейоза, несут только один набор хромосом вместо обычных двух. Рекомбинация происходит во время мейоза.

Менделевский принцип Свойство, определяющее доминантными или рецессивными аллелями.

Метилирование Процесс химической модификации ДНК, часто связанный с отключением генов. Важен для импринтинга и эпигенетики.

Митоз Нормальный процесс деления клеток, при котором клетка копирует свой генетический материал и разделяется на две. Дочерние клетки, в отсутствие мутаций, несут такой же генетический материал, как родительская.

Митохондрия Клеточная структура вне ядра, обеспечивающая организм энергией и содержащая собственную ДНК. Митохондрии всегда наследуются от матери, и митохондриальная ДНК позволяет проследить происхождение по материнской линии.

Мусорная ДНК ДНК, не кодирующая белок. Большая ее часть переводится в РНК и регулирует работу генов.

Мутация Процесс изменения последовательности ДНК путем замены одного основания на другое. Может происходить случайно в результате ошибок копирования или в результате воздействия радиации или химических веществ.

Наследуемость Мера того, насколько наследование вносит вклад в изменчивость фенотипа, обычно выражаемая в долях или процентах.

Нуклеотид (основание) Одна из «букв» ДНК или РНК, формирующих генетический код. Нуклеотидами ДНК являются аденин (А), цитозин (Ц), гуанин (Г) и тимин (Т). В РНК тимин заменен на урацил (У).

Онкоген Ген, мутация которого может привести к неконтролируемому делению клеток и раку.

Пара оснований Пара комплементарных оснований, или нуклеотидов (А и Т или Ц и Г).

Перенос ядра соматической клетки Метод клонирования, в котором ядро соматической клетки переносят в яйцеклетку, из которой удалили ядро.

Плазмид Кольцевая молекула бактериальной ДНК, существующая вне хромосомы. Часто используется в генетической инженерии.

Полногеномный поиск ассоциаций Метод поиска генов, позволяющий найти гены, оказывающие малое воздействие на болезнь и другие фенотипы.

Половая хромосома Хромосомы, определяющие пол особи, как, например, X и Y у людей. Генотип XX — это женщина, XY — мужчина.

Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) Метод, в котором в ходе ЭКО из эмбриона выделяют единственную клетку для проверки наличия определенных генов или хромосом. Часто используется для предупреждения наследственных заболеваний.

Регуляторная область Последовательность ДНК, меняющая активность других последовательностей ДНК.

Рекомбинантная ДНК Искусственная цепочка ДНК, созданная методами генетической инженерии. Часто используется для синтеза лекарств бактериями.

Рекombинация (кроссинговер) Процесс, происходящий в ходе мейоза, благодаря которому хромосомы обмениваются генетическим материалом.

Репликация Процесс распада двойной нити ДНК на отдельные цепи для ее копирования.

Рестрикционный фермент Белок, разрезающий ДНК в определенной последовательности. Часто используется в генетической инженерии в качестве «молекулярных ножниц».

Рецессивная аллель Аллель, проявляющаяся, только когда в клетке их две, как, например, у гомозигот.

Рибосома Клеточная структура, состоящая из РНК и белков. Использует инструкции матричной РНК для синтеза белков.

РНК Рибонуклеиновая кислота, химическая сестра ДНК. Обычно однонитевая, переносит генетические сообщения по клетке.

РНК-интерференция Процесс, в котором малые молекулы РНК отключают синтез определенных белков.

Секвенирование Метод расшифровки кода отдельных генов или целых геномов.

Снип (SNP, однонуклеотидный полиморфизм) Место, где генетический код особой одного вида отличается на одно основание. Стандартная форма генетической изменчивости.

Соматическая клетка Специализированная взрослая клетка, делящаяся посредством митоза. К соматическим относятся все специализированные типы клеток, за исключением клеток зародышевой линии, гамет и недифференцированных стволовых клеток.

Сплайсинг Процесс удаления интронов из матричной РНК перед синтезом белков.

Стволовая клетка Недифференцированная клетка, способная дать клетки разных типов. Наиболее гибкими являются эмбриональные стволовые клетки, которые могут образовывать ткани любого типа.

Супрессор опухоли Ген, идентифицирующий потенциально онкогенные мутации и запускающий самоубийство клеток. В опухолях часто мутирован.

Сцепление Явление, при котором определенные аллели наследуются вместе, поскольку они расположены рядом на хромосоме.

Теломера Повторяющаяся структура ДНК, расположенная на концах хромосом и защищающая их от повреждения в ходе репликации и деления клеток.

Транскрипция Процесс копирования ДНК в РНК для синтеза белков и регуляции экспрессии генов.

Трансляция Процесс, в котором матричная РНК используется для синтеза белка.

Фар (бактериофар) Вирус, заражающий бактерий. Часто используется в генетических исследованиях.

Фарма Обобщенный термин, обозначающий использование генетически модифицированных животных для производства промышленных или медицинских продуктов.

Фармакогеномика Область медицины, направленная на назначение лекарств в соответствии с геномом пациента.

Фенотип Наблюдаемое свойство организма, на которое влияет генетика и окружающая среда.

Фермент Специальный белок, катализирующий химические реакции в клетке.

Хроматин Комплекс ДНК и белков-гистонов, из которого состоят хромосомы. Хроматин может быть изменен для регуляции экспрессии генов.

Хромосома Нить ДНК, несущая гены и другую генетическую информацию. У человека 46 хромосом, из них 22 аутосомы и 2 половые хромосомы.

Центромера Центральная точка хромосомы, в которой соединяются ее короткое и длинное плечо.

Экзоны Участки генов, кодирующие белки. Между ними расположены интроны.

Экспрессия гена Процесс, в котором гены включаются и выключаются.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) Метод лечения бесплодия, в котором яйцеклетки оплодотворяют сперматозоидами в лаборатории и получившиеся эмбрионы переносят в матку.

Эпигенетика Явление, при котором химические модификации ДНК и хроматина изменяют экспрессию генов, не изменяя генетический код.

Ядро Клеточная структура, содержащая хромосомы и большую часть ДНК организма. Организмы, обладающие ядром, называются эукариотами.

Предметный указатель

1000 геномов, проект 79

A
ASPM 95
Australopithecus afarensis 100

B
BRAF 82–83
BRCA1 и 2 72, 156–157, 176

C
Caenorhabditis elegans 52, 135, 204
Celera 49–51

D
Drosophila melanogaster 14–15, 204

E
ENCODE 182–183

F
FOXp2 54, 103

G
GenBank 50
GINA 173

H
HarMap 78, 99, 205
HER-2 82, 163
Homo sapiens 100–102

I
IQ 92–95, 97–98

M
MAOA 71

S
SRV 108–111, 113–115, 206

X
X-сцепленные заболевания 164–166

A
Азидомар, конференция 42
алкаптонурия 28
аллель 9–10, 18–19, 71, 204
Альгеймера болезнь 110, 159
аминокислота 36–39, 69, 204
анализ сверхмалых количеств ДНК 127
Андерсон, Френч 152
Аспергера синдром 201
аутизм 73, 201
аутосома 13–15, 204
Африка 96–102

B
бактериофаг 41–42, 205
Барон-Козин, Саймон 110
белок 28–31, 37–39, 52–55, 193–195, 206
Бегр, Пол 42
березовая пяденица 18
Бидл, Джордж 29
биотика 91
близнецы 70, 90, 150–151, 206

Бойер, Герберт 42–43
Брейнер, Сидней 48

V
вариа́ция числа копий 184–187, 204
Вентер, Крейт 47, 49–51, 56–57, 196–199
видообразование 19
ВИЧ 84–86
внутрицитоплазматическая инъекция сперматозоида 113

G
Гальтон, Фрэнсис 58–59
гамета 25–26, 204
гаплоидность 25
гаплотип 27, 78, 205
Гарро, Арчиба́льд 28–29
Гексли, Томас Генри 4, 5
гемоглобин 74
гене́сис 47, 104–107
генетическая инженерия 40–43, 132–135
генетическая модификация 22, 128–135
генетическая память 189
генетический дрейф 18–19, 204
генетический отпечаток 124–127, 204
гени́ная терапия 152–155, 202–203, 204
гени́ные чипы 78, 185
гени́ный допинг 155
Географический проект 106
геном 44–55, 159, 180–187, 196–199, 204
Геном человека, проект 47–51, 180, 186
гено́тип 12, 204
гетерозигота, гетерозиготность 9–10, 74–75, 205

ГМ см. генетическая модификация
гомозигота, гомозиготность 9–10, 74–75, 205
гомо́сексуальность 120–123
Гринпис 22, 130
Гудфеллоу, Питер 109
Гулд, Стивен Джей 66

D
Дарвин, Чарлз 4–8, 57–58, 100
Происхождение человека 7, 96, 100
Опроисхождении видов 6–8, 57
Дауна синдром 13
Джеффрис, Алекс 124–125
диабет 75, 203
диплоидность 25
ДНК 36–39, 46, 204
двойная спираль 32–35

мусорная 53–55, 180–183, 205
рекомбинантная 41–43, 206
Доккинз, Ричард 60–63
Эгоистичный ген 60–63
Доли, овецка 144–145
Дульбекко, Ренато 48
Ду́дельни́ское исследование 70
Дюшена мышечная дистрофия 112

E
естественный отбор 4–7, 16–19, 205

I
из Африки, теория 101–102
ИКСИ, см. внутрицитоплазматическая инъекция сперматозоида
иммунодефицит 112, 152
импринтинг 117–118, 150
индуцированные плюрипотентные стволовые клетки 143, 147
инсулин 43, 54
интеллект 92–95, 96–98
интроны 38, 53, 193, 205
ИПСК, см. индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
искусственная жизнь 196–199

K
Каспи, Авшлом 70–71
Клинтон, Билл 51, 179
клон 144–151, 204
кодон 39, 204
Коллинз, Фрэнсис 160
комары ГМ 133
коханник 104–105
Коэн, Стэнли 42–43
Крик, Фрэнсис 32–34, 36–39
крови группы, у человека 10
кроссинговер, см. рекомбинация
круглый червь, см. *Caenorhabditis elegans*

L
Ламарк, Жан Батист 5–6
Левонтин, Ричард 67, 98
Ловелл-Бедж, Робин 109
Локк, Джон 64
Лысенко, Трофим 6, 21

M
Маркс, Карл 65–66
матричная РНК 37–39, 193–195, 205
мейоз 25, 27, 205
Меллер, Герман 20–23, 27, 128
Меллера храповик 27, 113–115

мемы 61
менделеевское наследование 9, 16
Менделеевское наследование у человека онлайн 9
Мендел, Грегор 8–18
метилирование 117, 144, 191, 205
метициллин-резистентный золотистый стафилококк 86
Мид, Маргарет 65
митоз 25, 205
митохондриа 47, 151, 205
Мишер, Фридрих 30
Мобли, Стивен 90–91
Моно, Жак 36–37
Морган, Т. Х. 12–15, 17, 20
Моффит, Терри 70–71
МРЗС, см. метициллин-резистентный золотистый стафилококк
мРНК, см. матричная РНК
мутация 16–23, 27, 29, 73–74, 81–83, 205

N
наследуемость 89–90, 93, 205
Наффилдский совет по биотике 91, 179
неандертальцы 100–101
Ниренберг, Маршалл 39
Новосельская премия 23, 33, 45, 133, 194
ну́клеотид 77, 184–186, 205, 206

O
обратная транскриптаза 41
однонуклеотидный полиморфизм 55, 78, 206
онкоген 81, 205

P
Павлов, Иван 65
пары оснований 34–35, 204
патентование генов 176–179
ПГД, см. преимплантационная генетическая диагностика
Пейли, Уильям 5
Пинкер, Стивен 63
пищевая геномика 162
плазма 43, 205
плеiotропия 75
плодовая мушка, см. *Drosophila melanogaster*
Плюмин, Роберт 93–94
поведения генетика 88–91, 204
полимеразная цепная реакция (ПЦР) 126
Поллинг, Лайнус 23, 33–34
полногеномный поиск ассоциаций 77–79, 204
Прадера-Вилли синдром 116

- преимплантационная генетическая диагностика 165–167, 205
природа и воспитание 56–71
- Р**
радиация 21–23
размножение 24–27
рак 74–75, 80–83, 142
грудь 72, 156, 176
лейкемия 154, 161
раса 96–99
Раттер, Майкл 72
рекомбинация 24–27, 105–106, 205
рентгеновские лучи 21–23, 33–35
репликация 35, 206
рестрикционный фермент, см. фермент
рибосома 38–39, 206
РНК 36–39, 183, 192–195, 205, 206
РНК-интерференция 194, 206
рост 89, 95
- С**
Салстон, Джон 52, 178
секвенирование 44–50, 206
селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) 161–162
Сенгер, Фред 45–47
- серповидноклеточная анемия 75, 99
синтетическая теория эволюции 16
Смит, Гамильтон 41, 44
сним, см. однонуклеотидный полиморфизм
соматическая клетка 144–145, 149–150, 206
сперматозоид 13–14, 24–26, 108–109, 113, 118
СПИД, см. ВИЧ
сплайсинг 53, 206
стволовая клетка 140, 206
страхование 172–175
супрессор опухоли 191, 206
сцепление 15, 77, 205
- Т**
Тейтем, Эдвард 29, 52
теломера 81, 206
Тяж-Сакса болезнь 157
Томпсон, Джейми 140, 143
трансгуманизм 170
транскрипция 139, 190, 206
трансляция 37, 206
- У**
У Сох Хван 146
Уилберфорс, Самюэл 5
Уилкинс, Морис 33–34
Уилсон, Э. О. 66–67
Уоллес, Альфред Рассел 7
- Уотсон, Джеймс 32–34, 49, 96–97
- Ф**
фаг, см. бактериофаг
фармакогенетика 160–163, 205
фарминг 134, 205
фенилкетонурия 69–70, 157, 162
фенотип 9–10, 205
фермент 28–30, 35, 40–41, 204, 206
ФКУ, см. фенилкетонурия
Флинна эффект 94–95
Франклин, Розалинд 33–34
Фриз, Хуго де 12
- Х**
Хаксли, Олдоус 168
Хантингтона болезнь 11, 72–74, 76, 158
Харрис, Джон 150, 170–171
хроматин 13, 190, 204
хромосома 12–15, 25–26, 104–105, 204, 206
Хул, Лерой 46
Хэммер, Дин 120–121
- Ц**
цвет кожи 98–99
центромера 54, 181, 204
- Ч**
Чаргафф, Эрвин 34
- Ш**
шимпанзе 14, 54–55
- Э**
Эвери, Освальд 30
эво-дево, см. эволюционная биология развития
эволюционная биология развития 136–139
эволюционная психология 63
эволюция 4–7, 16–19, 60–63
болезней 84–87
гомогенность 122–123
цвета кожи 98
экзоны 38, 53, 204
ЭКО, см. экстракорпоральное оплодотворение
экспрессия генов 55, 192–194, 204
экстракорпоральное оплодотворение 164–167, 205
эмбриональные стволовые клетки 140–143, 145–147
эпигенетика 188–191, 204
Эпигеном человека, проект 191
- Я**
ядро 12–13, 144–146, 151, 205
яйцеклетки 13–14, 24–25, 108, 118, 146–147, 195
Яманака, Синья 143

УДК 575.8
ББК 84.4
Х38

Copyright © Mark Henderson 2008
Mark Henderson владеет правом
считаться автором этой работы

Марк Хендерсон — один из ведущих научных журналистов и научных обозревателей Великобритании. В 1996 году он начал сотрудничать с газетой *The Times*, где возглавил научный отдел. Хендерсон — лауреат премии Ассоциации медицинских журналистов, премии Королевского статистического общества, журналистской премии Европейской школы онкологии. Его интересы лежат в области биологии, репродуктивной медицины, генетики, исследований стволовых клеток.

Хендерсон, Марк

Х38 Генетика. 50 идей, о которых нужно знать. — Пер. с англ. А. Дьяконовой. — М.: Фантом Пресс, 2016. — 208 с.

Генетика — молодая наука. Прошло чуть больше пятидесяти лет с тех пор, как Уотсон и Крик раскрыли «секрет жизни» — структуру молекулы ДНК, в которой записаны «инструкции» для работы клеток. Первая, неполная, версия человеческого генома была опубликована лишь в 2001 году. Однако генетика, несмотря на свою молодость, уже изменила наше понимание жизни на Земле, а генные технологии меняют саму нашу жизнь. Генетика пролила новый свет на нашу историю, доказав факт эволюции и позволив нам проследить, как первые люди расселились из Африки по всему миру. Она дала нам новые инструменты для доказательства вины или невиновности. И она объясняет, как наша индивидуальность формируется под действием природы и воспитания. Сегодня мы стоим на пороге новой эры — эпохи геномной медицины, когда лечение будет основываться на генетическом профиле пациента, запасные ткани будут выращивать из стволовых клеток, вредные мутации исправлять с помощью геномной терапии, а наследственные риски определять заранее.

Марк Хендерсон ГЕНЕТИКА 50 идей, о которых нужно знать

Перевод
Александра Дьяконова
Редактор
Игорь Алюков
Научный редактор
Виктория Скобеева
Корректоры
Ольга Андрюхина, Ирина Белякова
Директор издательства
Алла Штейнман

Подписано в печать 14.04.2016.
Формат 70×90/16. Печать офсетная.
Заказ № 3259.
Тираж 3500 экз.
Гарнитура «NewBaskervilleC».

Издательство «Фантом Пресс»:

Лицензия на издательскую
деятельность
код 221 серия ИД № 00378
от 01.11.99 г.
127015 Москва,

ул. Новодмитровская, д. 5А, 1700
Тел.: (495) 787-34-63

Электронная почта:
phantom@phantom-press.ru
Сайт: www.phantom-press.ru

Отпечатано с готовых файлов заказчика
в АО «Первая Образцовая типография»,
филиал «УЛЬЯНОВСКИЙ ДОМ ПЕЧАТИ»
432980, г. Ульяновск, ул. Гончарова, 14

По вопросам реализации обращайтесь:
ЗАО «Книжный клуб 366»

Офис: Москва, Бакунинская ул.,
дом 71, строение 10

Почтовый адрес:
107078, Москва, а/я 245

Многоканальный телефон:
+7 (495) 926-45-44

e-mail: club366@club366.ru
www.club366.ru